

FACULTAD DE MEDICINA Y ENFERMERÍA



TESIS DOCTORAL

GANGLIO CENTINELA EN LA METÁSTASIS
GANGLIONAR POR CARCINOMA PAPILAR DE
TIROIDES: VALIDEZ DIAGNÓSTICA Y
APLICACIÓN EN LA PRÁCTICA CLÍNICA.

Dña. Amaya Expósito Rodríguez

2016

TESIS DOCTORAL

GANGLIO CENTINELA EN LA METÁSTASIS GANGLIONAR POR CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES: VALIDEZ DIAGNÓSTICA Y APLICACIÓN EN LA PRÁCTICA CLÍNICA.

DIRECTORES:

Dr. D. Ignacio Iturburu Belmonte

Dr. D. Ángel Gómez Palacios

AUTORA: Amaya Expósito Rodríguez

Año 2016

AGRADECIMIENTOS

Las ilusiones nacen, sin saber por qué ni cuándo, y permanecen en ocasiones, en un subconsciente que parece irreal, pero que a veces reaparecen como dando señales de alarma para evitar caer en el olvido. Esta ilusión, hoy transformada en papel escrito, nace desde mi época de estudiante, o eso creo, cuando absorta me quedaba escuchando clases magistrales de un profesor por el que siento profundo respeto y admiración. Ese profesor es el Prof. D. Jaime Méndez Martín, por lo que no puedo dejar de agradecerle el estímulo que hizo nacer en mí con su ejemplo.

A mis directores el Prof. D. Ignacio Iturburu Belmonte y al Prof. D. Ángel Gómez Palacios. Por su tiempo, sus consejos, su inestimable ayuda y su confianza en mí. Gracias por haber estado ahí, guiándome y orientándome en las dudas y en el cómo hacer bien las cosas, tanto en el ámbito profesional como personal.

Al Dr. Óscar González López, sin él esta tesis no habría sido realizada. Cuando estaba perdida, él me enseñó su trabajo, su metodología, con una enorme generosidad. A lo largo de los años que ha durado esta tesis, siempre he podido contar con él, para cualquier duda o sobre todo cuando las dificultades hacían mermar las fuerzas. Su disposición, y saber que estaba ahí, me ha ayudado a poder continuar. Gracias eternas.

A mis compañeros, Dr. José Luis del Cura, Dra. Rosa Zabala, Dra. Igone Corta Gómez, Dra. Aitziber Ugalde, Dra. María Luisa Rodríguez y Dra. Ana Isabel González. Sin ellos este trabajo no habría podido realizarse, gracias por su trabajo extra, por su apoyo desinteresado. Todos ellos han sido fundamentales. Esta tesis es tan suya como mía.

A Antonio Escobar y en especial a Amaia Bilbao de la Unidad de Investigación del HUB, que me ayudaron en la elaboración de los resultados, siempre con buen ánimo y gran paciencia.

Al Dr. Miguel Paja, por sus consejos, sus correcciones y por ayudarme siempre que le he necesitado.

A Maite y Begoña, bibliotecarias del Hospital Universitario Basurto, por su ayuda en la búsqueda bibliográfica.

Al Dr. Borja Barrios Treviño, porque su optimismo y confianza en mí, me ha servido de impulso y por facilitarme las cosas para poder realizar esta tesis doctoral. Nunca me ha faltado de él una palabra de ánimo.

A todas las enfermeras, auxiliares de enfermería, celadores, secretarias y técnicos de anatomía patológica que con su trabajo contribuyeron a que esta tesis pudiera seguir adelante.

A mis compañeras de la Unidad de Cirugía Endocrina (Dra. Gutiérrez, Dra. Roca, Dra. Etxebarria y Dra. García) por su ayuda en este trabajo.

A los pacientes de este estudio, que con generosidad y buena fe participaron en este trabajo, poniéndose al servicio de la medicina y la investigación.

Y gracias a mi familia, por soportar mis nervios y mis ausencias.

El camino hasta llegar aquí no ha sido fácil, más bien todo lo contrario. Hay momentos de desánimo, de no saber cómo seguir, cómo avanzar. Sin embargo, si algo puedo decir, es que cuando la ilusión es tan grande, nada puede con ella.

A Jon y Unax por el tiempo que no he estado con ellos y por servirme de guía y luz al final del camino.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ACTH: Hormona adenocorticotropa

Ac antiTg: Anticuerpos anti-tiroglobulina

AJCC: American Joint Committee on Cancer

AntiTg: Anti-tiroglobulina

ATA: American Thyroid Association

ATPasa: Adenosin trifosfatasa

BAG: Biopsia con aguja gruesa

BSGC: Biopsia selectiva del ganglio centinela

CDT: Cáncer diferenciado de tiroides

CEL: Células endoteliales linfáticas

CFT: Carcinoma folicular de tiroides

CPT: Cáncer papilar de tiroides

cm: centímetros

CT: Cáncer de tiroides

DE: Desviación estándar

dL: decilitro

ECM: Esternocleidomastoideo

EGF: factor de crecimiento epidérmico

FN: Falso negativo

G: Gauge

GC: Ganglio centinela

GTPasa: Guanosin trifosfatasa

HUB: Hospital Universitario Basurto

IARC: International Agency for Research on Cancer

KeV: Kiloelectronvoltio

L-T4: levotiroxina

nCi: nanocurio

nm: nanómetro

MAPK: mitogen activated protein cinasas

MBq: Megabecquerel

mCi: milicurios

MEN: Neoplasia endocrina múltiple

MHz: Megahertzios

mL: mililitros

MPT: Microcarcinoma papilar de tiroides

mSv: milisieverts

mReM: milirem

OMS: Organización Mundial de la Salud

OSNA: One-step nucleic acid amplification

PAAF: Punción-aspiración con aguja fina

PET: Tomografía por emisión de positrones

PMT: Photomultiplier tube

POE: Personal ocupacionalmente expuesto

RET: Rearranged during transfection

RNM: Resonancia nuclear magnética

SEEN: Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición

SPECT: Tomografía computarizada de emisión monofotónica (single photon emission computed tomography)

Tg: Tiroglobulina

TSH: Tirotropina

TAC: Tomografía axial computarizada

VEGFR3: Receptor-3 del factor de crecimiento endotelial vascular

VPN: Valor predictivo negativo

VPP: Valor predictivo positivo

LYVE1: Lymphatic vessel endotelial hyaluronan receptor-1

UICC: Unión Internacional de Control del Cáncer

ÍNDICE

	Página
INTRODUCCIÓN.....	27
1.- CÁNCER DE TIROIDES	
1.1.- Epidemiología.....	29
1.2.- Etiopatogenia y factores de riesgo.....	33
1.3.- Clasificación histopatológica.....	38
1.4.- Clínica.....	48
1.5.- Diagnóstico y estudio de extensión.....	52
1.6.- Estadificación y factores pronóstico.....	64
1.7.- Tratamiento.....	77
1.7.1.- Tratamiento quirúrgico.....	78
1.7.1.1.- Micrometástasis ganglionares.....	90
1.7.1.2.- Complicaciones de la cirugía.....	91
1.7.2.- Tratamiento con Radioyodo.....	99
1.7.3.- Tratamiento hormonal supresivo.....	106
1.7.4.- Otros tratamientos.....	107
1.8.- Seguimiento.....	109
1.9.- Tratamiento de la enfermedad metastásica o recurrencia.....	118
2.- SISTEMA LINFÁTICO	
2.1.- Conceptos anatómicos y función.....	121
2.2.- Desarrollo histórico.....	125
2.3.- Linfangiogénesis en el cáncer y en la diseminación metastásica.....	128
2.4.- Drenaje linfático de la glándula tiroides.....	132
2.5.- Clasificación del sistema linfático cervical.....	135

3.- GANGLIO CENTINELA

3.1.- Concepto y desarrollo histórico.....	144
3.2.- Metodología de la biopsia del ganglio centinela.....	151
3.2.1.- Técnica con colorantes.....	152
3.2.2.- Técnica con radioisótopos.....	157
3.2.3.- Técnica combinada.....	169
3.3.- Análisis histopatológico.....	171
3.3.1.- Estudio intraoperatorio.....	171
3.3.2.- Estudio definitivo.....	172
3.3.3.- Análisis molecular. OSNA.....	174

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1.- Hipótesis.....	178
2.- Objetivos.....	178

MATERIALY MÉTODO

1.- Diseño del estudio.....	182
2.- Pacientes estudiados.....	183
3.- Criterios de selección/exclusión de los pacientes.....	184
4.- Análisis descriptivo de las variables epidemiológicas.....	185
5.- Metodología del estudio del ganglio centinela.....	188
6.- Recogida de datos y análisis estadístico.....	203
7.- Limitaciones del estudio.....	205

RESULTADOS

1.- Resultados de la valoración peroperatoria.....	210
1.1.- Estadificación ecográfica preoperatoria.....	212
1.2.- Linfogammagrafía prequirúrgica y detección intraoperatoria con sonda portátil.....	213

2.- Resultados de la detección del ganglio centinela.....	216
2.1.- Resultados generales.....	216
2.2.- Resultado del análisis estadístico del estudio intraoperatorio de los ganglios centinelas.....	219
2.3.- Resultado del análisis estadístico del estudio definitivo de los ganglios centinelas.....	219
2.4.- Estudio histológico de la pieza quirúrgica.....	220
2.5.- Estadificación definitiva.....	222
2.6.- Drenaje linfático según la localización tumoral.....	228
2.7.- Relación de presencia de GC positivos con la mutación BRAF V600E, variables histológicas y edad.....	232
2.8.- Relación de la mutación BRAF V600E con las variables histológicas y la edad.....	235
2.9.- Valoración de la disección ganglionar.....	238
2.10.- Complicaciones de la cirugía.....	239
2.11.- Seguimiento.....	241
 DISCUSIÓN.....	 249
CONCLUSIONES.....	281
BIBLIOGRAFIA.....	285
ANEXOS.....	315
Anexo I. Documento de aprobación del estudio por parte del Comité de Ética del HUB.....	315
Anexo II. Documento informativo sobre el estudio que recibe cada paciente y consentimiento informado.....	316
Anexo III. Documento de validación de la BSGC por parte del Comité de Cirugía Endocrina del HUB.....	319

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Previsión de incidencia del cáncer de tiroides en España para 2020.....	31
Tabla 2. Mortalidad prevista por cáncer de tiroides en España para 2020.....	31
Tabla 3. Incidencia estimada para 2020 del cáncer de tiroides en la Unión Europea.....	32
Tabla 4. Mortalidad estimada por cáncer de tiroides para 2020 en la Unión Europea.....	32
Tabla 5. Clasificación histológica de los tumores tiroideos OMS.....	39
Tabla 6. Variantes histológicas del carcinoma papilar de tiroides.....	42
Tabla 7. Ventajas del uso de la ecografía en el estudio del nódulo tiroideo....	55
Tabla 8. Valores diagnósticos de los signos ecográficos más significativos en el nódulo tiroideo.....	56
Tabla 9. Sistema Bethesda de categorías diagnósticas.....	62
Tabla 10. Sistema de valoración MACIS.....	66
Tabla 11. Correlación entre la valoración y la mortalidad a 20 años según la clasificación MACIS.....	66
Tabla 12. Supervivencia a 20 años según la clasificación AGES.....	67
Tabla 13. Clasificación AMES.....	68
Tabla 14. Clasificación por grupos según la clasificación EORTC.....	69
Tabla 15. Supervivencia a 5 años según la clasificación EORTC.....	69
Tabla 16. Clasificación TNM de la AJCC para el CDT.....	71

Tabla 17. Clasificación TNM de la AJCC por estadios según la edad.....	72
Tabla 18. Clasificación TNM por estadios en el carcinoma medular de tiroides.....	72
Tabla 19. Clasificación TNM por estadios en el carcinoma anaplásico de tiroides.....	72
Tabla 20. Clasificación por tumor residual según la British Thyroid Association Guidelines.....	73
Tabla 21. Supervivencia a 10 años en el CDT según la BTA.....	73
Tabla 22. Estadificación del riesgo postoperatorio para recurrencia de enfermedad en el CDT.....	74
Tabla 23. Clasificación del riesgo de recidiva según la respuesta al tratamiento en el CDT.....	75
Tabla 24. Decisiones personalizadas de actuación quirúrgica.....	84
Tabla 25. Estratificación del cáncer diferenciado de tiroides por grupo de riesgo y dosis ablativa de radioyodo.....	101
Tabla 26. Utilidad de la FDG-PET para detectar recidiva o metástasis en el CDT.....	116
Tabla 27. Variables a tener en cuenta para decidir el mejor tratamiento en la enfermedad recurrente o persistente en el CPT.....	120
Tabla 28. Marcadores moleculares y factores de crecimiento implicados en la linfangiogénesis.....	131
Tabla 29. Características de los estudios que evalúan la función de la técnica del colorante azul en la BSGC en la cirugía tiroidea.....	154

Tabla 30. Resultados de los estudios para la detección del GC en el CDT con la técnica del colorante.....	156
Tabla 31. Tipos de radiotrazadores utilizados en la detección del GC.....	161
Tabla 32. Resultados de los estudios usando la técnica del radioisótopo para detectar el GC en el CPT.....	162
Tabla 33. Características de los estudios que evalúan la técnica con radioisótopo en la BSGC en el cáncer de tiroides.....	163
Tabla 34. Resultados de los estudios que utilizan la técnica combinada para la detección del GC en el cáncer de tiroides.....	170
Tabla 35. Antecedentes personales de patología tiroidea de los pacientes del estudio.....	187
Tabla 36. Formas de presentación más frecuente de los pacientes del estudio.....	188
Tabla 37. Características técnicas de la sonda portátil de la gammacámara neoprobe 2000.....	196
Tabla 38. Características técnicas de la unidad de control neoprobe 2000.....	196
Tabla 39. Distribución por localización tumoral en la glándula tiroides.....	211
Tabla 40. Estadificación preoperatoria de los pacientes <45 años.....	212
Tabla 41. Estadificación preoperatoria de los pacientes ≥45 años.....	212
Tabla 42. Distribución por paciente del nº de GC localizados.....	215
Tabla 43. Localización de los GC por niveles ganglionares cervicales.....	216
Tabla 44. Resultados del estudio intraoperatorio y definitivo de los GC.....	219

Tabla 45. Variantes histológicas del CPT.....	220
Tabla 46. Otros datos histológicos de los tumores (CPT).....	220
Tabla 47. Estudio histológico del tejido no tumoral.....	221
Tabla 48. Estadificación postoperatoria según la clasificación TNM.....	221
Tabla 49. Estadificación definitiva agrupando a los pacientes según tamaño tumoral y afectación ganglionar.....	222
Tabla 50. Estadificación definitiva por estadios.....	223
Tabla 51. Estadificación definitiva de los pacientes <45 años.....	223
Tabla 52. Estadificación definitiva de los pacientes ≥45 años.....	224
Tabla 53. Estadificación preoperatoria y definitiva en cada paciente del estudio.....	226
Tabla 54 Distribución en porcentajes de las variaciones en la estadificación pre y postoperatoria, respecto a la N (clasificación TNM).....	227
Tabla 55. Distribución del drenaje linfático por compartimentos en los tumores localizados en el istmo tiroideo.....	228
Tabla 56. Distribución del drenaje linfático por compartimentos en los tumores localizados en el polo superior derecho del tiroides.....	228
Tabla 57. Distribución del drenaje linfático por compartimentos en los tumores localizados en el polo inferior derecho del tiroides.....	229
Tabla 58. Distribución del drenaje linfático por compartimentos en los tumores localizados en el polo superior izquierdo del tiroides.....	229
Tabla 59. Distribución del drenaje linfático por compartimentos en los tumores localizados en el polo inferior izquierdo del tiroides.....	230

Tabla 60. Relación entre la presencia de GC positivos o negativos con el resto de variables de mal pronóstico.....	233
Tabla 61. Porcentaje de pacientes con la mutación BRAF V600E según el resultado histológico del tejido tiroideo no tumoral.....	236
Tabla 62. Relación entre la presencia de la mutación BRAF V600E con el resto de variables de mal pronóstico.....	236
Tabla 63. Número de ganglios de la disección central por antecedentes personales.....	237
Tabla 64. Porcentaje de pacientes con hipoparatiroidismo en relación al nº de glándulas paratiroides encontradas en la pieza quirúrgica.....	239
Tabla 65. Niveles de tiroglobulina (Tg) y anticuerpos anti tiroglobulina (Ac antiTg) en el seguimiento de los pacientes.....	241

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Incidencia y mortalidad del cáncer de tiroides en EEUU (1975-2003) y aparición de nuevas tecnologías.....	30
Figura 2. Patrón histológico clásico del CPT.....	41
Figura 3. Cuerpos de psamoma.....	41
Figura 4. Variante folicular del CPT.....	43
Figura 5. Patrón folicular de un carcinoma folicular bien diferenciado.....	44
Figura 6. Carcinoma medular con estroma amiloide.....	47
Figura 7. Citología de un carcinoma anaplásico.....	47
Figura 8. Algoritmo de actuación en el nódulo tiroideo de la ATA.....	53
Figura 9. Imagen ecográfica de un CPT.....	57
Figura 10. Nódulo tiroideo con calcificaciones.....	57
Figura 11. Adenopatía con infiltración por CPT. Imagen ecográfica.....	58
Figura 12. Posicionamiento paralelo de la aguja de calibre fino para la biopsia de un nódulo tiroideo.....	61
Figura 13. Pistola y aguja 18 G de corte frontal idónea para realizar la biopsia con aguja gruesa (BAG).....	63
Figura 14. Biopsia con aguja gruesa con avance de 1 cm en el nódulo tiroideo.....	63
Figura 15. Anatomía de la glándula tiroides.....	79
Figura 16. Lecho quirúrgico tras tiroidectomía total con disección del compartimento central.....	85

Figura 17. Pieza quirúrgica. Tiroides y tejido linfograso del compartimento central y lateral bilateral.....	89
Figura 18. Microcosmos circulatorio.....	121
Figura 19. Estructura del ganglio linfático.....	122
Figura 20. Sistema linfático.....	123
Figura 21. Distribución perifolicular de los vasos linfáticos tiroideos y sus anastomosis.....	132
Figura 22. Vías de drenaje de la glándula tiroides.....	133
Figura 23. Grupos ganglionares linfáticos cervicales regionales.....	136
Figura 24. Representación esquemática de los límites de los compartimentos cervicales según la clasificación por compartimentos.....	137
Figura 25. Sistema de clasificación de la Sociedad Americana de Cabeza y Cuello.....	138
Figura 26. Grupos ganglionares en cada nivel cervical.....	139
Figura 27. Sistema de clasificación de la UICC.....	142
Figura 28. Clasificación de la Sociedad Japonesa de Cirugía Tiroides.....	143
Figura 29. Descripción esquemática del concepto de ganglio centinela....	145
Figura 30. Imagen de los GC marcados con azul de metileno.....	152
Figura 31. Imagen gammagráfica con ^{99m} Tc en proyección anterior.....	164
Figura 32. Marcaje en piel del GC.....	165
Figura 33. Distribución de la muestra por sexos.....	185
Figura 34. Distribución por edad (45 años) del grupo mujeres.....	186

Figura 35. Distribución por edad (45 años) del grupo hombres.....	186
Figura 36. Ecógrafo Philips IU22.....	190
Figura 37. Sonda lineal multifrecuencia L12-5.....	190
Figura 38. Inyección del radiofármaco con control ecográfico.....	191
Figura 39. Imagen ecográfica con aguja subcutánea intratumoral para la inyección del radiofármaco.....	191
Figura 40. Gammagrafía planar a las 4 y 24 horas de la inyección del isótopo.....	191
Figura 41. Gammacámara E. Cam Dual.....	193
Figura 42. Gammacámara Symbia S.....	193
Figura 43. Marcaje en piel de los ganglios centinelas con tinta indeleble.....	193
Figura 44. Rastreo con la sonda portátil en el lecho quirúrgico.....	194
Figura 45. Disección y extirpación de los GC.....	194
Figura 46. Confirmación fuera del campo quirúrgico del contaje del GC....	195
Figura 47. Unidad de control gamma detectora modelo neoprobe 2000....	195
Figura 48. Sonda portátil gamma detectora para el modelo neoprobe 2000.....	195
Figura 49. Pieza quirúrgica: tiroides y 3 GC con su contaje.....	197
Figura 50. Pieza quirúrgica: tiroides y tejido linfograso del compartimiento central.....	198
Figura 51. Algoritmo de seguimiento en el cáncer papilar de tiroides.....	202

Figura 52. Distribución en porcentajes (%) de las localizaciones tumorales en la glándula tiroides.....	211
Figura 53. Captación hepática por paso del radiotrazador a la sangre.....	213
Figura 54. Ausencia de drenaje en la linfogammagrafía.....	214
Figura 55. Evolución de los niveles de tiroglobulina tras el tratamiento quirúrgico y el tratamiento ablativo con radioyodo ¹³¹ I.....	242
Figura 56. Niveles de Anticuerpos anti tiroglobulina tras el tratamiento quirúrgico y el tratamiento ablativo con radioyodo ¹³¹ I.....	242
Figura 57. Niveles de tiroglobulina y Anticuerpos antiTg, combinando ambas gráficas, tras el tratamiento quirúrgico y el tratamiento ablativo con radioyodo ¹³¹ I.....	243

INTRODUCCIÓN

El cáncer de tiroides adopta varias formas anatomopatológicas, muy distintas en su comportamiento biológico y clínico. De todas ellas, los carcinomas diferenciados (papilar y folicular), son las variedades más frecuentes y constituyen el 90% del total. Aunque pueden dar metástasis por vía sanguínea, lo hacen fundamentalmente por vía linfática.

La afectación metastásica ganglionar influye en la tasa de recidiva y en los mayores de 45 años, también en la supervivencia. Por ello, el tratamiento quirúrgico del cáncer de tiroides, debe abarcar además de la tiroidectomía, la linfadenectomía terapéutica de los grupos ganglionares afectados.

Sin embargo, existe un verdadero problema a la hora de definir y decidir qué tipo de linfadenectomía debe de ser realizada, circunstancia que obedece a varias razones. Así por un lado, no siempre existen metástasis diagnosticadas en el momento de la decisión quirúrgica y en estos casos, la linfadenectomía profiláctica es innecesaria. Pero además la linfadenectomía, en especial la del compartimento central, que es inicialmente la preceptiva, puede llevar asociada una alta tasa de morbilidad quirúrgica. En la actualidad no disponemos de suficientes recursos para conocer preoperatoriamente, en todos los casos, si los ganglios están afectados y en qué grupo o grupos ganglionares se ubican las metástasis. Por último, otro dato de enorme importancia es que las vías de dispersión linfática de las metástasis, son múltiples porque el tiroides es un auténtico "saco linfático", las vías linfáticas están muy entrecruzadas y porque las metástasis pueden saltar desde la glándula tiroidea a ganglios distantes sin afectar a los más próximos ("skip metástasis o salto metastásico").

En consecuencia, en ausencia de un diagnóstico clínico y anatomopatológico preoperatorio cierto, el cirujano necesita disponer de algún tipo de recurso, que le permita detectar la existencia de posibles metástasis subclínicas ganglionares, a veces en forma de micrometástasis, y que además le ayude a planificar el tipo de linfadenectomía más adecuada.

La técnica del "ganglio centinela", válida y validada para detectar metástasis ganglionares en otro tipo de cánceres (mama y melanoma), podría ayudar en este cometido. Nuestro estudio está diseñado y realizado para aplicar dicha técnica en la detección de posibles metástasis ganglionares en el cáncer bien diferenciado de tiroides y en concreto en el cáncer papilar, que por otro lado es el más frecuente de todos los procesos neoplásicos que afectan a la glándula tiroides.

El estudio en profundidad de la cuestión planteada exige ahondar en varios puntos ligados directamente con este problema. Así por un lado, es preciso estudiar los aspectos más destacables sobre el cáncer de tiroides, además de las vías de diseminación, junto con los antecedentes y el estado actual de esta técnica diagnóstica que es "la biopsia selectiva del ganglio centinela".

1.- CÁNCER DE TIROIDES

1.1.- Epidemiología

Según publica la Sociedad Española de Oncología Médica en 2015, el cáncer de tiroides (CT), pese a ser un tumor poco frecuente (representa entre el 1 y el 2% del total de cánceres), es el más común dentro de las neoplasias malignas que tienen su origen en órganos endocrinos (90%), y la principal causa de muerte de todos los tumores localizados en dichos órganos¹.

La Sociedad Americana del Cáncer estima, según datos publicados en su página web, que en 2014 se han diagnosticado 62.980 casos nuevos en EEUU, y que 3 de cada 4 enfermos corresponden a mujeres. El incremento de esta patología en EEUU (Figura1) ha sido del 5,4% por año en los hombres y del 6,5% por año en las mujeres desde 2006 hasta 2010, considerando que ello podría ser debido a una mayor sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas².

La incidencia del cáncer de tiroides en España igualmente está en aumento, aunque existe un debate con las cifras globales citadas en la literatura. Haciendo referencia a este hecho, se informa de unos 1.700 nuevos casos/año e incidencias hombre-mujer/100.000 hab de 4,8 y 2,7% respectivamente³, mientras que otros autores defienden cifras más elevadas⁴.

La Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) informa de que en España cada año se diagnostican 2,1 casos por cada 100.000 habitantes, una cifra que se triplica en el caso de las mujeres, que representan 6 casos por cada 100.000 habitantes³.

Existen varios estudios^{5,6} que intentan explicar el porqué de este incremento.

La mayor parte de ellos concluye que podría deberse en parte a un mayor acceso de la población, especialmente en Estados Unidos, a la atención sanitaria y a un mayor diagnóstico debido a la mejor sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas, siendo necesario estudiar nuevos factores que puedan influir en este aumento, especialmente en los cánceres diferenciados mayores de 1cm.

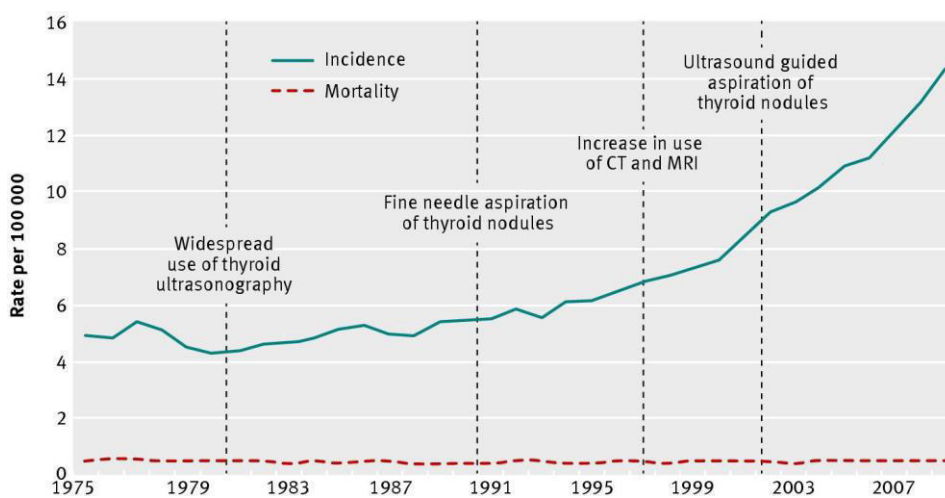


Figura 1. Incidencia y mortalidad del cáncer de tiroides en Estados Unidos (1975-2003) y aparición de nuevas tecnologías².

The International Agency for Research on Cancer (IARC) y la Organización Mundial de la Salud han elaborado el proyecto Globocan 2012⁷. El objetivo del proyecto es proporcionar estimaciones contemporáneas de la incidencia, mortalidad y prevalencia de los principales tipos de cáncer en 184 países.

Los datos publicados para España respecto a la incidencia prevista en el cáncer de tiroides para 2020, están reflejados en la Tabla 1.

Año	Nº estimado de nuevos cánceres	Hombre	Mujer	Ambos sexos
2012		698	1361	2059
	Edad < 65	622	939	1561
	Edad ≥ 65	76	422	498
2020		709	1468	2177
	Edad < 65	621	984	1605
	Edad ≥ 65	88	484	572

GLOBOCAN 2012 (IARC) – 3.7.2015

Tabla 1. Previsión de incidencia del cáncer de tiroides en España para 2020. Tasas específicas por edad y las poblaciones correspondientes a 10 grupos de edad.

La mortalidad prevista en España para 2020 por cáncer de tiroides se representa en la Tabla 2.

Año	Nº estimado de muertes por cáncer	Hombre	Mujer	Ambos sexos
2012		100	186	286
	Edad < 65	29	27	56
	Edad ≥ 65	71	159	230
2020		115	212	327
	Edad < 65	33	31	64
	Edad ≥ 65	82	181	263

GLOBOCAN 2012 (IARC) – 3.7.2015

Tabla 2. Mortalidad prevista por cáncer de tiroides en España para 2020. Tasas específicas por edad y las poblaciones correspondientes a 10 grupos de edad.

Para la Unión Europea los datos de incidencia de cáncer de tiroides prevista para 2020 están representados en la Tabla 3.

Año	Nº estimado de nuevos cánceres	Hombre	Mujer	Ambos sexos
2012		9722	27718	37440
	Edad < 65	7455	21123	28578
	Edad ≥ 65	2267	6592	8862
2020		10224	28777	39001
	Edad < 65	7548	21205	28735
	Edad ≥ 65	2676	7572	10248

GLOBOCAN 2012 (IARC) – 3.7.2015

Tabla 3. Incidencia estimada para 2020 del cáncer de tiroides en la Unión Europea. Tasas específicas por edad y las poblaciones correspondientes a 10 grupos de edad.

Los datos de la mortalidad prevista en la Unión Europea para el cáncer de tiroides en 2020 se detallan en la Tabla 4.

Año	Nº estimado de muertes por cáncer	Hombre	Mujer	Ambos sexos
2012		1368	2271	3639
	Edad < 65	411	401	812
	Edad ≥ 65	957	1870	2827
2020		1560	2521	4081
	Edad < 65	433	421	854
	Edad ≥ 65	1127	2100	3227

GLOBOCAN 2012 (IARC) – 3.7.2015

Tabla 4. Mortalidad estimada por cáncer de tiroides para 2020 en la Unión Europea. Tasas específicas por edad y las poblaciones correspondientes a 10 grupos de edad.

1.2.- Etiología y factores de riesgo

C. G. Thomas consideró que el cáncer de tiroides es el resultado de una conjunción de factores que actuarían sinérgicamente⁸. En este sentido, sobre una base o soporte genético, la acción de un factor o factores inductores iniciales producirían los cambios permanentes, en la cantidad y características del DNA celular, propios de las neoplasias. Estas circunstancias, junto con la acción de un factor o factores estimulantes del crecimiento (factores de progresión), facilitarían el desarrollo de la neoplasia.

- Afecciones hereditarias y alteraciones genéticas

Varias afecciones hereditarias se han asociado con diferentes tipos de cáncer de tiroides. Aun así, la mayoría de las personas que padece cáncer de tiroides no presenta una condición hereditaria o un antecedente familiar de la enfermedad.

Se ha demostrado la relación entre alteraciones genéticas y el inicio de la transformación neoplásica en el cáncer de tiroides (CT) siendo responsables de ello, el reordenamiento RET/PCT, la mutación del gen BRAF en el carcinoma papilar de tiroides (CPT) y la activación del protooncogen RAS.

El protooncogen RET se localiza en el cromosoma 10 y codifica un receptor tirosina cinasa. Fusco et al.⁹ y Grieco et al.¹⁰ describieron la activación de RET en el CPT. Observaron una fusión del dominio tirosincinasa de RET con un gen desconocido denominado H4, ambos en el cromosoma 10 y que daban lugar a un nuevo gen quimérico denominado RET/PCT. La aparición de este gen en las células tiroideas normales se considera suficiente para iniciar el proceso de transformación neoplásica considerándolo un elemento iniciador-promotor de la carcinogénesis¹¹.

Los genes de la familia RAF han sido identificados como oncogenes en diversas especies animales.

En concreto una mutación específica del gen BRAF V600E (cambio de timidina por adenosina en el nucleótido 1796, que provoca la sustitución de una valina por un ácido glutámico) se asocia específicamente al CPT.

Por último, una de las alteraciones genéticas más frecuentes relacionadas con el cáncer de tiroides es la que implica al protooncogén RAS asociándose con el CPT y especialmente con su variante folicular.

Los tres genes anteriormente descritos forman parte de una misma vía de señalización, denominada vía de las proteínas cinasas activadas por mitógenos MAPK (Mitogen Activated Protein kinases).

La activación de esta vía se considera el elemento inicial de la transformación neoplásica que dará lugar al CPT¹².

En el carcinoma folicular de tiroides (CFT) también se ha observado la presencia de las mutaciones del gen RAS, y un reordenamiento similar al de RET/PCT. Se trata de una alteración genética conocida como PAX8-PPAR γ , alteración que determina la activación de ambos genes y que está presente en el 30-40% de los CFT¹¹.

En este caso se cree que la vía de activación que daría lugar al cáncer sería la denominada PI3K-AKT.

El 20-25% de los carcinomas medulares tienen un mecanismo de transmisión hereditaria de tipo autosómico dominante que puede originar la aparición del carcinoma medular familiar aislado o en el contexto de una neoplasia endocrina múltiple (MEN). En estos carcinomas familiares se hallan mutaciones que se localizan en diferentes exones del protooncogén RET del cromosoma 10 y que lo convierten en un gen con actividad oncogénica.

Estas mutaciones del protooncogén RET se han identificado en el 90-95% de los carcinomas medulares familiares y en 5-10% de los esporádicos.

Por último, mutaciones puntuales inactivadoras de al menos dos oncogenes supresores (p53 y gen del retinoblastoma, Rb) se han hallado con mucha frecuencia en los carcinomas anaplásicos y, en cambio, son raras en las células de los carcinomas diferenciados, incluso en los que coexisten con los indiferenciados en la misma glándula.

- Factores inductores

- Radioterapia

La irradiación de cabeza y cuello es un factor causal demostrado para el cáncer de tiroides, sobre todo si ocurre durante la infancia. El período de latencia es de al menos 3 años, pero el riesgo elevado se mantiene para casi toda la vida. Si la radiación ocurrió en la infancia, en la tercera parte de los casos aparecerá un cáncer tiroideo¹³.

Mientras que el riesgo de malignidad para un nódulo tiroideo diagnosticado en la población general es del 5-10%, cuando ha existido el antecedente de radiación en el cuello durante la infancia, la probabilidad de malignidad podría ascender hasta el 30-40%¹⁴.

Las fuentes de tal radiación incluyen ciertos tratamientos médicos y precipitación radiactiva de las armas nucleares o accidentes en plantas energéticas.

Así, por ejemplo, el cáncer de tiroides tuvo una mayor incidencia en las personas expuestas, tras el bombardeo atómico en Hiroshima y Nagasaki en agosto de 1945 o en los niños que vivieron cerca de Chernobyl, el lugar donde en 1986 ocurrió un accidente en su planta nuclear que expuso a millones de personas a la radiactividad.

Igualmente, los adultos que llevaron a cabo la limpieza después del accidente y aquellos que vivieron cerca de la planta, también presentaron tasas más elevadas de cáncer de tiroides.

- Otros factores cancerígenos

En la actualidad, no se conoce ninguna sustancia química que actúe selectivamente como cancerígeno a nivel tiroideo. Sin embargo se acepta que:

a) Los fármacos antitiroideos bloquean la producción de tiroxina y originan una glándula hiperplásica que puede acabar transformándose en neoplásica.

b) La cantidad de yodo de la dieta puede actuar, en sus extremos, de forma distinta. Por un lado una ingesta elevada mantenida en el tiempo predispone a la aparición de carcinomas papilares al producir un bloqueo en la captación del yodo y por consiguiente una hiperproducción de TSH. Por otro, el cáncer de tiroides es más frecuente en algunas áreas del mundo en las que las dietas son bajas en yodo. Su déficit provoca una reducción de la producción de las hormonas tiroideas, lo que conlleva que la hipófisis aumente la producción de TSH. Este hecho se ha ido subsanando, con el aporte de yodo en algunos alimentos como la sal o el pan.

- Factores de progresión

- TSH (tirotropina)

Todas las circunstancias que predisponen a la aparición del cáncer de tiroides, tienen en común el estímulo permanente de la glándula por la TSH. La TSH es un factor de crecimiento glandular bajo cuyo estímulo el tiroides se hace "progresivo", cambiando su morfología celular e induciendo la multiplicación de las células.

Este hecho en última instancia, origina la hipertrofia e hiperplasia glandular. Además del influjo de la TSH sobre las células foliculares, se han identificado receptores de TSH en las células parafoliculares. Este hecho es importante porque significaría que también estas células son sensibles a la acción de la TSH. Esta presunción parece haberse confirmado experimentalmente en la rata, en la que la deficiencia de yodo, con el ulterior aumento de TSH, no sólo provoca una hiperplasia de las células foliculares, sino también un aumento del número de células parafoliculares (células "C") del tiroides y de los valores séricos de la calcitonina¹⁵.

Clínicamente estos descubrimientos tienen un gran interés, porque la supresión de la secreción de TSH hipofisaria, mediante la administración de hormona tiroidea, en los pacientes operados de carcinomas tiroideos bien diferenciados, consigue disminuir la posibilidad de recidivas tumorales y mejorar la supervivencia del paciente por lo que, como veremos más adelante, la terapia hormonal supresiva con hormona tiroidea debe hacerse como complemento a la cirugía.

Otro hecho biológico importante, que permite explicar la distinta agresividad tumoral y el distinto grado de desarrollo que pueden experimentar las neoplasias y sus metástasis, es la reciente aceptación del hecho de que las células tiroideas son heterogéneas, en su capacidad de respuesta a la TSH, esto es, algunas células tiroideas son más sensibles que otras a la acción de la misma.

- Otros factores de progresión

Otros factores que estimulan el crecimiento del tejido tiroideo independientes de la TSH son: el factor de crecimiento epidérmico (EGF), los anticuerpos estimulantes del crecimiento tiroideo, la hormona de crecimiento, la gonadotropina coriónica humana,

la insulina, la prostaglandina e incluso, una deficiente estimulación simpática.

Además de los elementos ya comentados, existen otros factores de riesgo, como algunas afecciones hereditarias que se relacionan con un mayor riesgo de padecer un CT, siendo éstas: la poliposis adenomatosa familiar, el síndrome de Gardner, la enfermedad de Cowden y el complejo de Carney tipo I.

El sexo y edad merecen una mención aparte, ya que por razones que no están claras, los cánceres tiroideos (al igual que casi todas las enfermedades del tiroides) ocurren alrededor de tres veces más en las mujeres que en los hombres¹⁶.

El CT puede ocurrir a cualquier edad. Sin embargo, en las mujeres es más frecuente entre los 40 y 59 años, mientras que en los hombres aparece más habitualmente entre los 60 y 79 años. En la mujer el riesgo aumenta a partir de los 40 años mientras que el sexo masculino figura en algunos estudios, como un factor de riesgo independiente¹⁷.

1.3.- Clasificación histopatológica

La glándula tiroidea tiene dos tipos principales de células:

- Las células foliculares: usan yodo de la sangre para producir la hormona tiroidea, la cual ayuda a regular el metabolismo. Se caracterizan por tener un citoplasma rico en retículo endoplasmático rugoso y mitocondrias. Estas células tienen positividad inmunohistoquímica, entre otros, para la tiroglobulina (Tg), citoqueratina 7 (CK7), citoqueratina 18 (CK18), vimentina y para los factores de transcripción TTF-1, TTF-2 y PAX8.

- Las células C (también llamadas células parafoliculares): producen calcitonina, una hormona que actúa sobre el metabolismo del calcio.

Constituyen el 0,1% del total de la masa celular tiroidea y su rasgo más característico es la presencia de gránulos citoplasmáticos secretores limitados por membrana¹¹.

Otras células menos comunes en la glándula tiroidea incluyen las células del sistema inmunitario (linfocitos) y las células de apoyo (estromales).

La unidad funcional de la glándula es el folículo, que es una estructura esférica revestida por una capa de células foliculares que están en contacto con el coloide en su borde apical.

Clásicamente para la clasificación de los tumores tiroideos se han seguido los criterios de Hedinger y Sobin adoptados a su vez por la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹⁸. Según esta clasificación los tumores se dividían en: de origen epitelial, no epitelial, linfomas malignos, tumores varios, secundarios, no clasificados, y lesiones pseudotumorales (Tabla 5).

- 1 TUMORES EPITELIALES.
 1. 1. Benignos.
 - 1.1.1. Adenoma folicular.
 - 1.1.2. Otros.
 1. 2. Malignos.
 - 1.2.1. Carcinoma folicular.
 - 1.2.2. Carcinoma papilar.
 - 1.2.3. Carcinoma medular.
 - 1.2.4. Carcinoma indiferenciado (anaplásico).
 - 1.2.5. Otros carcinomas.
2. TUMORES NO EPITELIALES.
3. LINFOMAS MALIGNOS.
4. TUMORES VARIOS.
5. TUMORES SECUNDARIOS.
6. TUMORES NO CLASIFICADOS.
7. LESIONES SEUDOTUMORALES.

Tabla 5. Clasificación histológica de los tumores tiroideos OMS¹⁸.

Una clasificación más reciente de los tumores tiroideos elaborada por la OMS¹⁹ en 2004, divide a los carcinomas tiroideos en cuatro grupos principales: papilar, folicular, medular e indiferenciado (anaplásico). También reconoce la existencia de un carcinoma pobremente diferenciado como una categoría intermedia entre los carcinomas diferenciados y el anaplásico y los tumores oncocíticos (de células de Hürthle u oxifílicos) que tradicionalmente se han incluido en los carcinomas foliculares. Actualmente la OMS, los clasifica como subtipos oncocíticos de los principales carcinomas tiroideos¹⁹.

Las características histológicas permiten clasificar al cáncer de tiroides en varios tipos, con diferente comportamiento, pronóstico y tratamiento. A continuación se describen las formas de cáncer tiroideo más frecuentes. Se detalla también, el tratamiento en cada tipo de tumor, excepto en lo referido al carcinoma papilar que se expone en el apartado 1.7.1.

1. Carcinoma papilar de tiroides

Es el carcinoma más frecuente dentro de las neoplasias malignas del tiroides. Es más frecuente en las mujeres y se suele presentar en la tercera y cuarta década de vida²⁰. Es el tipo de CT en el que más ha aumentado la incidencia en los últimos años, dato explicado por un mayor diagnóstico tanto de microcarcinomas como de su variante folicular¹⁹. Se define como un tumor de estirpe epitelial que muestra diferenciación celular folicular y se caracteriza por la formación de papilas y/o alteraciones nucleares características (Figura 2).

Con frecuencia presenta áreas quísticas aunque en otros casos puede ser sólido y las metástasis ganglionares quísticas.

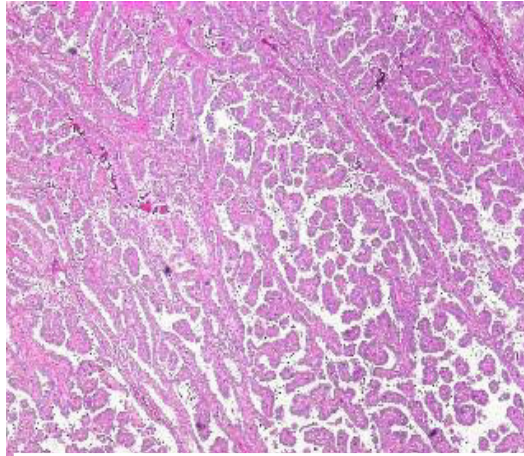


Figura 2. Patrón histológico clásico del carcinoma papilar.

Es una neoplasia invasiva de bordes mal definidos, aunque puede presentar una cápsula firme, así como calcificaciones e incluso metaplasia ósea.

Las características nucleares incluyen: aumento del tamaño, forma oval, superposición, aclaramiento de la cromatina (vidrio esmerilado), contorno irregular, hendiduras longitudinales (grano de café) y pseudoinclusiones intranucleares. Otro rasgo casi constante es el aspecto vacío del núcleo con un refuerzo de la membrana basal.

Una estructura clásicamente asociada al carcinoma papilar son los cuerpos de psamoma (Figura 3).

Representan unas concreciones calcificadas redondeadas con laminaciones concéntricas y se encuentran en el 40-50% de los casos²⁰.

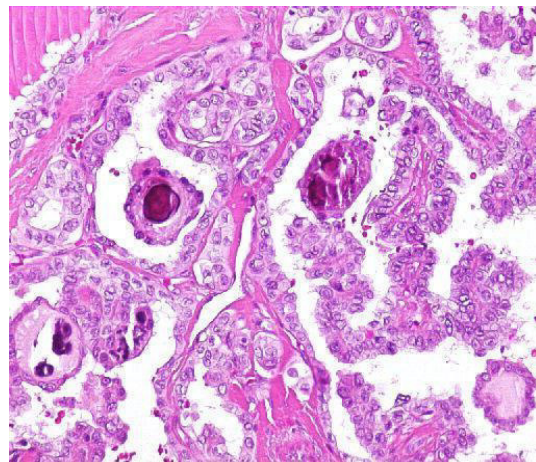


Figura 3. Cuerpos de psamoma.

La tendencia de estos tumores es a la invasión de los vasos linfáticos, de ahí la elevada frecuencia de multifocalidad (21-46%) y bilateralidad, que son considerados factores de riesgo, y la alta incidencia de metástasis linfáticas regionales que pueden oscilar entre el 50-90%¹¹. Las variantes histológicas se definen según las características celulares, su comportamiento biológico y pronóstico (Tabla 6). La variante más frecuente y de mejor pronóstico corresponde a la variante folicular del carcinoma papilar (Figura 4).

Tipo histológico/frecuencia	Características orientativas principales
Encapsulado/8-13,8%	Su tasa de supervivencia es superior a la del CP convencional y se aproxima al 100%
Folicular	Pronóstico similar al del CP convencional
Células claras	Pronóstico similar al del CP convencional
Células altas/4-13%	La mayoría de las células tumorales observadas al microscopio tienen el triple de alto. Hay algunos estudios que recomiendan informar sobre la existencia de células altas cuando estas representan más del 30% de la población tumoral. Se asocia con una mayor agresividad. Las extensiones extratiroides, especialmente cervicales, las recidivas y las metástasis a distancia aparecen en mayor proporción que en otros CP.
Células columnares	Aunque infrecuente, está asociado a una mayor propensión a sufrir metástasis tempranas.
De esclerosis difusa/1,6-5.7%	Con peor pronóstico que el CP convencional.
Sólido o trabecular	Infrecuente. Tendencia al crecimiento extratiroideo y a provocar metástasis pulmonares.

Tabla 6. Variantes histológicas del carcinoma papilar de tiroies (Guía AEC)²⁰.

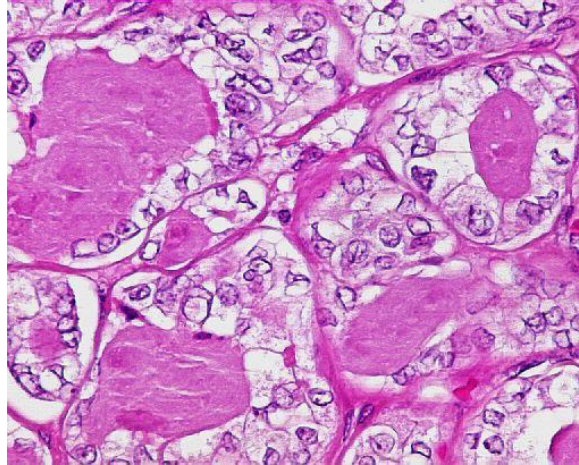


Figura 4. Variante folicular del carcinoma papilar.

En los últimos años ha habido un aumento del diagnóstico de lo que se define como microcarcinoma papilar de tiroides (MPT) que según la clasificación de la OMS, es una lesión $\leq 10\text{mm}$ en su diámetro máximo¹⁸ alcanzando tasas de incidencia de un 73% en algunas series²¹. Su desarrollo, al igual que otros carcinomas y adenomas tiroideos, es un proceso gradual de desdiferenciación de las células foliculares normales con eventual transformación en carcinomas.

Uno de los eventos genéticos iniciales que facilitan su desarrollo es la mutación activante BRAF V600E, que aparece en el 52% de los pacientes con MPT convencional²².

Del mismo modo que los carcinomas papilares de mayor tamaño, los MPT frecuentemente tienen una distribución multifocal. Algunos autores atribuyen esta multifocalidad a posibles micrometástasis del carcinoma dentro de la propia glándula²³.

Por el contrario, estudios recientes muestran un origen clonal independiente para cada uno de los focos de microcarcinoma en una proporción apreciable de pacientes, lo que indicaría que son tumores independientes²⁴.

La tasa de pacientes con MPT que presentan afectación ganglionar metastásica palpable en el momento del diagnóstico puede oscilar entre el 9,2 y el 32%, mientras que se detectan tras el estudio histopatológico en el 64,1% de los pacientes en el compartimento central del cuello y en el 44,5% en el compartimento lateral del cuello²⁵.

2. Carcinoma folicular

Es el segundo tumor maligno en frecuencia dentro de los carcinomas de tiroides, más frecuente en mujeres y en la quinta década de vida y su comportamiento es más agresivo que el del carcinoma papilar²⁰.

Se define como un tumor de estirpe epitelial con evidencia de diferenciación folicular y que no cumple los criterios histopatológicos de otro tipo de neoplasias, ya que se caracteriza por su similitud con la arquitectura folicular normal y por la formación de una cápsula (Figura 5).

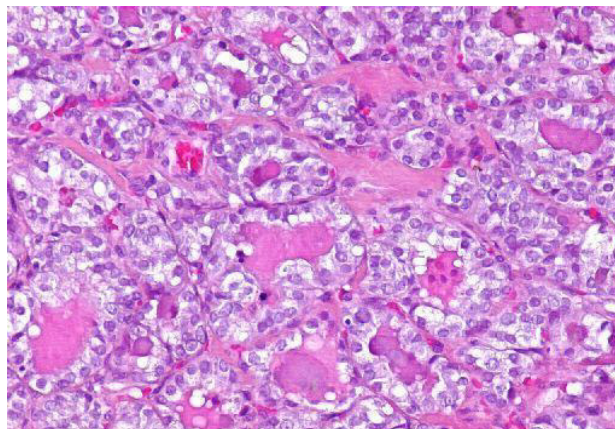


Figura 5. Patrón folicular de un carcinoma folicular bien diferenciado.

El carcinoma folicular de tiroides (CFT) suele presentarse como un tumor sólido, único y encapsulado, con un aspecto que varía desde folículos bien formados rellenos de coloide hasta un patrón de crecimiento trabecular o sólido. A diferencia del CPT la multifocalidad es infrecuente. Presenta predisposición por la vía de diseminación hematológica y escasa afectación ganglionar (10%)¹¹.

El diagnóstico de malignidad en estos tumores depende de la demostración de invasión vascular y/o capsular, de hecho, el tumor debe infiltrar el espesor completo de la cápsula para confirmar el diagnóstico.

Respecto a la invasión vascular, los vasos deben estar localizados dentro de la cápsula o inmediatamente fuera de ella, y las células neoplásicas se deben proyectar dentro de la luz del vaso a modo de trombosis atravesando la pared.

Las variantes histológicas de estos tumores son:

- Variante de células oxifílicas, de células oncocíticas, de células de Hürthle o de células de Askanazy. La célula de Hürthle es una célula no habitual en el tiroides ya que corresponde a una célula folicular modificada y su presencia no es indicativo de malignidad. Entre un 2-6% de los cánceres foliculares son carcinomas de células de Hürthle²⁰. Con frecuencia son multicéntricos y metastatizan a los ganglios cervicales aunque también pueden extenderse a pulmón, hueso u otros órganos. Su tasa de recidiva es mayor que la del carcinoma folicular típico.

- Variante de células claras

- Variante insular o pobremente diferenciado. Se caracterizan por su alto potencial metastásico y elevada tasa de recidiva.

El tratamiento de elección del CFT es la tiroidectomía total y la disección del compartimento ganglionar cervical queda restringida a aquellos casos con afectación ganglionar confirmada pre o intraoperatoria. La linfadenectomía profiláctica no está justificada por la baja tasa de afectación ganglionar que presenta.

3. Carcinoma medular

Deriva de las células parafoliculares o células C del tiroides que producen calcitonina. Representa del 5 al 10% de todas las neoplasias malignas del tiroides²⁰.

Se presenta de forma esporádica en el 80% de los casos (4^a-5^a década) y de forma familiar en el 20% (2^a-3^a década), asociada a los síndromes de neoplasia endocrina múltiple (MEN IIa y IIb)²⁰.

Se detectan mutaciones en la línea germinal del RET protooncogén en el 25-30% de los pacientes y en general, tiene peor pronóstico que los carcinomas diferenciados (papilar y folicular).

Puede desarrollar metástasis linfáticas y hematógenas rápidamente, por ello es importante su diagnóstico precoz y el tratamiento quirúrgico con tiroidectomía total y extirpación de los ganglios linfáticos locorregionales incluyendo el compartimento laterocervical, es decir, una cirugía más agresiva, debido a la falta de opciones terapéuticas al margen de la misma²⁰. Incluso está indicada la tiroidectomía total profiláctica en portadores asintomáticos de la mutación genética.

Histológicamente se caracteriza por la presencia de células redondas, poligonales y de núcleos pequeños. Normalmente hay sustancia amiloide aunque no es imprescindible para su diagnóstico. También pueden existir áreas focales papilares, pseudofolículos y cuerpos psamomatosos así como invasión vascular (Figura 6).

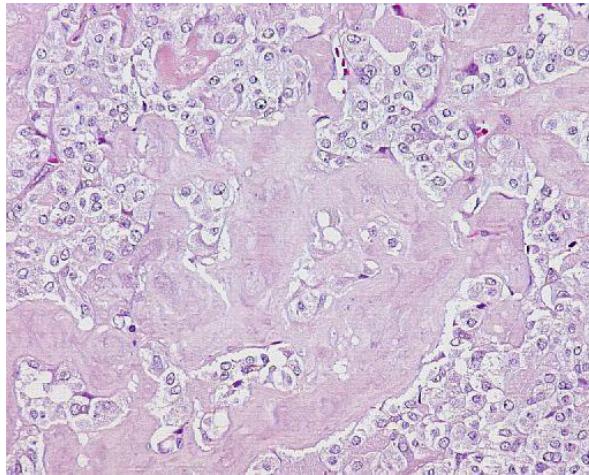


Figura 6. Carcinoma medular con estroma amiloide.

4. Carcinoma anaplásico

Es el prototipo de los carcinomas indiferenciados del tiroides y representa entre el 0,6-9,8% de todos los CT¹¹. Se presenta en pacientes entre los 60-70 años y muestra una alta agresividad con crecimiento rápido, invadiendo las estructuras vecinas y con metástasis precoces. Alrededor del 50% de los pacientes presentan metástasis en el momento del diagnóstico y otro 25% las presentan poco después de éste¹¹.

Es una neoplasia densamente celular y con atipia nuclear (Figura 7), con patrones escamoide, sarcomatoide o de células gigantes. En menos de la mitad de pacientes se puede realizar una tiroidectomía paliativa. Si la resección es posible, la radioterapia local y quimioterapia sistémica pueden prolongar la supervivencia, aunque no existe consenso en su aplicación²⁰.

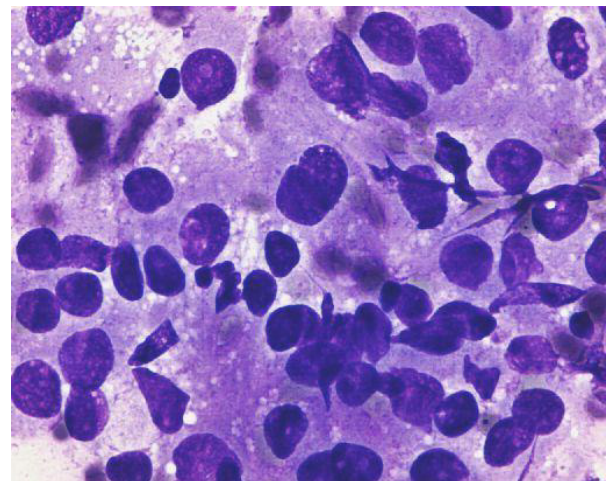


Figura 7. Citología de un carcinoma anaplásico.

1.4.- Clínica

Existen síntomas y signos comunes en todos los tipos de CT y otros específicos del carcinoma medular.

1.4.1.- Clínica común

Muchos carcinomas de tiroides son asintomáticos en el momento del diagnóstico, el cual se realiza por hallazgo casual del tumor dentro de exploraciones complementarias solicitadas por otros motivos, Pese a ello, existen una serie de síntomas comunes que pueden presentarse en los distintos tipos de CT, aunque ninguno es específico ni suficiente para el diagnóstico.

- Aumento de tamaño o deformidad en el cuello

El bocio o aumento de tamaño de la glándula tiroides, es el signo clínico más común. Suele ser de tipo nodular y en una gran mayoría de los casos, consiste en un nódulo único o solitario.

El agrandamiento difuso (y rápido) con frecuencia indica la presencia de la variedad anaplásica. Aproximadamente en la mitad de los casos el bocio es de aparición reciente y crecimiento progresivo, pero en otras ocasiones existe ya un bocio previo que permanecía estable hasta que súbitamente inicia el desarrollo de un cáncer.

La aparición súbita o el crecimiento rápido de un bocio, son datos clínicos sugestivos de malignidad.

La palpación de esta masa tiroidea de crecimiento rápido, permite muchas veces fundamentar la sospecha de malignidad con base en su irregularidad, dureza (a veces pétrea), su adherencia o fijación a planos vecinos y ocasionalmente, el dolor.

- Dolor

El bocio funcional no duele nunca. El cáncer de tiroides, por el contrario puede doler o no, según su variedad histológica.

El dolor es excepcional en el carcinoma medular, raro en el folicular, ocasional en el papilar y frecuente en el anaplásico. El paciente suele referirlo a la zona tiroidea (en el cuello) o irradiado a la zona del pabellón auricular, hombro, espalda y brazo (en los anaplásicos).

- Compresión de estructuras vecinas

Los síntomas derivados de la compresión de estructuras vecinas suelen ser más llamativos, más precoces y más constantes que en el bocio simple por lo que, cuando se detecten, deben hacer pensar en malignidad. Entre ellos están:

a) Compresión traqueal.

La compresión traqueal produce disnea y a veces tos irritativa. Si la neoplasia infiltra la pared puede provocar su ulceración y tos, con hemoptisis.

b) Compresión esofágica.

Produce disfagia.

c) Compresión y/o infiltración del nervio recurrente.

Su disfunción provoca alteraciones del tono de la voz (disfonía, ronquera o voz bitonal).

d) Compresión del plexo simpático cervical.

Produce el síndrome de Claude-Bernard-Horner: miosis, anhidrosis y ptosis palpebral.

e) Compresión del nervio vago.

Produce crisis de bradicardia e hipotensión o taquicardia por irritación.

f) Compresión o englobamiento carotídeo.

Si se da esta situación, se producirán alteraciones en el latido carotídeo y territorios arteriales distales tales como, imposibilidad de palpar el latido carotídeo (signo de Kocher) y disminución del pulso de la arteria temporal (signo de Tailhefer).

Si la obstrucción carotídea es completa, desaparecerá también el latido temporal (signo de Wolfer).

g) Compresión o englobamiento yugular.

Produce ingurgitación venosa y aumento de la circulación colateral.

- Signos de tirotoxicosis

Los carcinomas bien diferenciados pueden producir un cuadro de hipertiroidismo. Aparece esta eventualidad en torno al 10% de los casos.

- Metástasis

Pueden ser producidas por vía linfática o sanguínea.

a) Metástasis linfáticas. La glándula tiroides posee una gran circulación linfática por lo que inicialmente, sus neoplasias metastatizan por esta vía a los ganglios cervicales de los niveles VI y VII. Después se afectan otros grupos vecinos (niveles II, III, IV y V). Es raro, pero no excepcional, que las metástasis salten directamente desde el tiroides a los niveles II, III, IV y V ("skip" metástasis o salto metastásico). La presencia de adenopatías en cualquiera de estos grupos ganglionares, en un paciente diagnosticado de bocio, debe hacer sospechar de la presencia de una neoplasia.

b) Metástasis venosas

A través de la vía venosa metastatizan fundamentalmente, el carcinoma folicular y el anaplásico.

Los órganos que presentan con mayor frecuencia metástasis son el pulmón (primer filtro) y la columna vertebral.

1.4.2.- Clínica específica del carcinoma medular

- Derivada de su manifestación

El carcinoma medular de tiroides puede aparecer esporádicamente, en unos casos, o hacerlo con carácter familiar y por tanto hereditario en otros (transmitido con carácter autosómico dominante).

En esta segunda forma de manifestación, el carcinoma de tiroides puede cursar clínicamente de forma aislada (forma familiar de carcinoma medular no MEN) o, por el contrario, asociarse con otras neoplasias endocrinas constituyendo las denominadas MEN (neoplasias endocrinas múltiples). De estas se han descrito dos variedades:

a) La MEN IIa en la que se asocia: carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma e hiperplasia paratiroidea.

b) La MEN IIb, en la que el carcinoma medular tiroideo coexiste con feocromocitomas, neuromas múltiples de las mucosas (labios, párpados, lengua, buco-faringe), ganglioneuromatosis del tubo digestivo y hábito corporal marfanoide. Clínicamente su manifestación es similar a la de otras neoplasias tiroideas, con la salvedad de que, al tener capacidad para segregar determinadas sustancias (hormonas), pueden producir otros síntomas derivados de la acción de las mismas.

- Derivada de su componente endocrino o secretor

Otra característica peculiar de este tumor es el segregar diversas sustancias hormonales de las que la más importante es la calcitonina. La elevación de la cifra de calcitonina en plasma es un importante elemento diagnóstico para el cáncer medular y para el control evolutivo postoperatorio.

La secreción de calcitonina y su elevación ulterior en plasma, se puede provocar, a modo de test diagnóstico, mediante la administración intravenosa de calcio, pentagastrina o glucagón.

a) Acción de la calcitonina

Con cifras de calcemia normales la calcitonina no actúa, por el contrario, entra en actividad cuando se produce una hipercalcemia. En estas condiciones, inhibe la resorción del calcio óseo y la reabsorción del calcio en el túbulo renal y, al mismo tiempo, facilita la excreción urinaria de fosfato, calcio y sodio. Por todo ello, disminuye en plasma la calcemia, la fosfatemia e hidroxiprolinemia. A pesar de todo lo dicho, la hipercalcitoninemia, provocada por los carcinomas medulares, no suele producir ninguna manifestación clínica y sólo se traduce por su elevación en plasma, detectable por radioinmunoensayo.

b) Otros síntomas

Derivados de la secreción de otras sustancias activas:

- Enrojecimiento o rubor facial producido por la secreción de serotonina.
- Diarrea, derivada de la secreción de prostaglandinas.
- El síndrome de ACTH ectópico.

1.5.- Diagnóstico. Estudio de extensión. Micrometástasis

En el estudio diagnóstico del nódulo tiroideo debemos realizar las pruebas necesarias que nos permitan diferenciar entre la naturaleza benigna o maligna del mismo.

La Asociación Americana de Tiroides (ATA)²⁶ publicó en 2009 un algoritmo para el manejo del nódulo tiroideo (Figura 8).

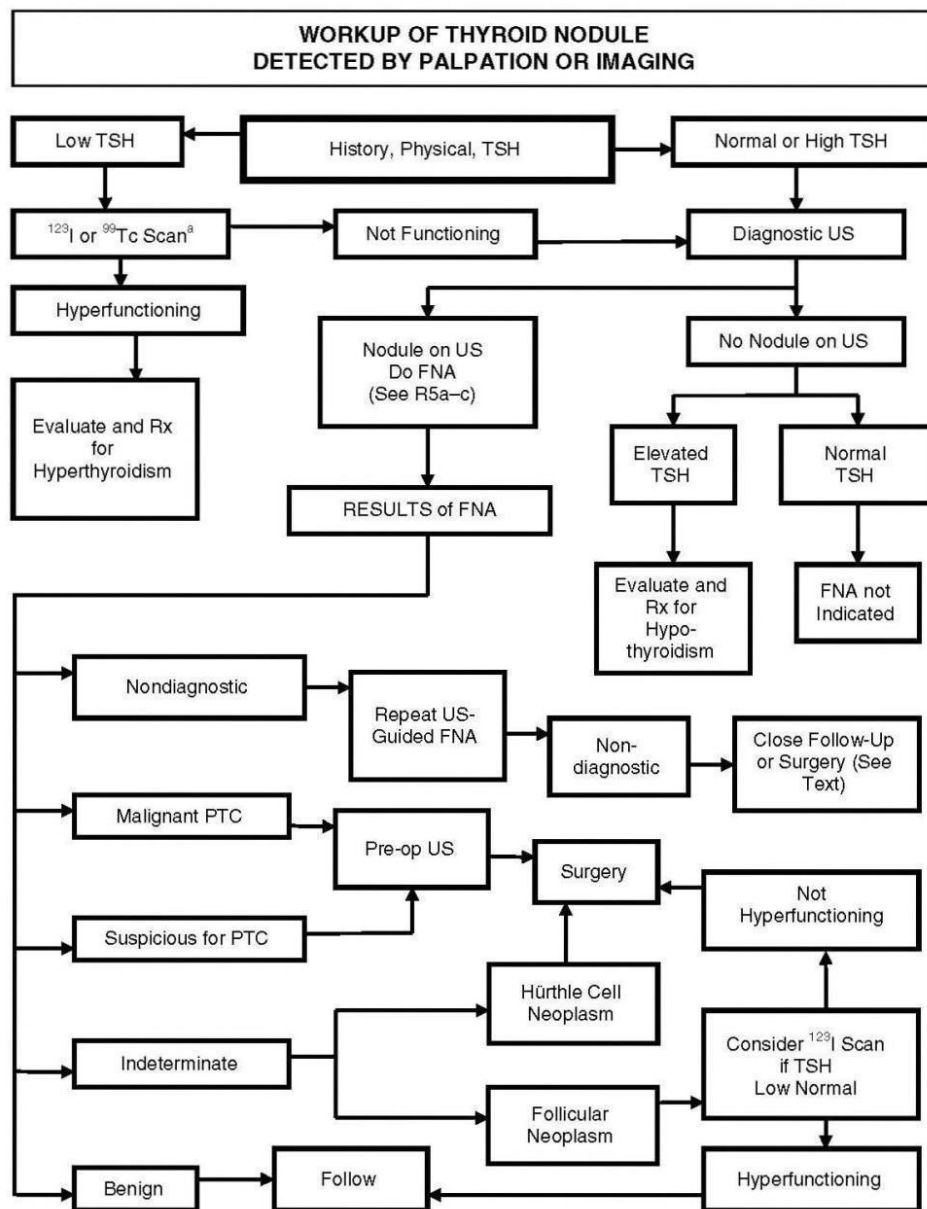


Figura 8. Algoritmo de actuación en el nódulo tiroideo de la Asociación Americana de Tiroides (ATA)²⁶.

1.5.1.- Valoración clínica

Los antecedentes familiares de primer grado con cáncer de tiroides, deben tenerse en cuenta, especialmente en el cáncer medular o en las formas familiares del cáncer papilar.

La historia previa de radiación cervical durante la infancia o adolescencia es también importante (ya que un 5% de los pacientes que refieren este hecho, puede presentar un cáncer de tiroides²⁰), así como el resto de factores de riesgo descritos en el apartado 1.2.

La exploración física del tiroides debe realizarse siempre ante la presencia de nódulos tiroideos. El crecimiento rápido de un nódulo tiroideo, como se ha comentado, es sugestivo de malignidad, aunque si este se produce de forma súbita y con dolor puede indicar benignidad (hemorragia intranodular). El número de nódulos palpables es otro dato a considerar, ya que la multinodularidad disminuye sin descartarlo, la posibilidad de malignidad. Respecto a la consistencia del nódulo, un nódulo pétreo o duro es sugestivo de cáncer mientras que los nódulos benignos son blandos y elásticos. La fijación del nódulo a planos superficiales o profundos puede verse en cánceres avanzados y en algunas tiroiditis.

La presencia de adenopatías palpables cervicales junto a un nódulo tiroideo es altamente sugestivo de carcinoma (papilar y medular fundamentalmente).

En cualquier caso, es preciso analizar en profundidad la localización, tamaño y consistencia de estas adenopatías, ya que también pueden estar presentes en algunos procesos benignos como las tiroiditis.

1.5.2.- Determinaciones de laboratorio

En el estudio de un nódulo tiroideo la determinación de T4 libre, T3 y TSH orienta sobre la función de la glándula tiroides (hiper, normo o hipofuncionante).

La presencia de anticuerpos antitiroideos es relativamente frecuente en la tiroiditis autoinmune, de este modo, en la tiroiditis de Hashimoto los anticuerpos anti-tiroglobulina son positivos en el 50% de los casos, los anti-microsomales en el 90% y la suma de ambos en el 95% de los casos²⁰.

La calcitonina en sangre constituye un marcador tumoral que permite el diagnóstico del cáncer medular, sin embargo se trata de un tumor poco frecuente, por lo que no existe la recomendación de hacer este estudio de manera sistemática, sino únicamente en los pacientes con historia familiar o antecedentes de carcinoma medular²⁷. La tiroglobulina es útil como marcador tumoral en el cáncer diferenciado de tiroides una vez realizado el tratamiento y para el seguimiento, pero no tiene ninguna especificidad para diferenciar un nódulo benigno de uno maligno. Solamente cuando la tiroglobulina es 10 veces más elevada de lo normal se sospechará carcinoma metastásico, si el nódulo es pequeño y no existe hipertiroidismo²⁰.

1.5.3.- Ecografía cervical

La ecografía es la técnica de imagen de elección en el estudio de la glándula tiroides y debe ser realizada en todos los pacientes en los que se sospeche la existencia de nódulos tiroideos²⁸. Es una técnica diagnóstica de bajo coste, no invasiva y que aporta grandes ventajas en dicho estudio (Tabla 7).

LA ECOGRAFÍA EN EL ESTUDIO DEL NÓDULO TIROIDEO
Permite la medición seriada de los nódulos tiroideos
Define la naturaleza quística o sólida de un nódulo tiroideo palpable
Es un buen método de cribaje en pacientes con radiación previa
Puede detectar un carcinoma oculto en pacientes que se presentan con metástasis cervicales
Guía la PAAF en nódulos difícilmente palpables
Permite el seguimiento de los quistes tiroideos tras PAAF
Detecta la presencia de adenopatías cervicales

Tabla 7. Ventajas del uso de la ecografía en el estudio del nódulo tiroideo²⁰.

Algunos signos ecográficos son altamente específicos, aun cuando no existe un dato ecográfico único que permita determinar la malignidad de un nódulo tiroideo, siendo necesario valorar en conjunto las características de cada nódulo para identificar aquellos sospechosos de malignidad (Tabla 8)²⁹.

Signos ecográficos sospechosos de malignidad	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)
Nódulo sólido	93-98	58-87	43-75
Hipoecogenicidad marcada	23-41	92-99	78-80
Bordes espiculados	33-48	92-99	81-86
Diámetro anteroposterior mayor que el transversal	40-51	91-96	71-77
Microcalcificaciones	49-44	91-96	69-78
Calcificaciones groseras en nódulos solitarios	10-24	87-96	27-65

Tabla 8. Valores diagnósticos de los signos ecográficos más significativos en el nódulo tiroideo VPP: valor predictivo positivo.

Los registros ecográficos a valorar en todo nódulo tiroideo deben ser:

- **Consistencia:** según la consistencia se pueden clasificar en sólidos, quísticos o sólido-quísticos. Los tumores malignos son casi siempre totalmente sólidos. La diferencia en la proporción entre lesiones sólidas con respecto a las mixtas entre las lesiones malignas (98% sólidas) y las benignas (87% sólidas) es significativa, siendo este signo altamente sensible pero sólo moderadamente específico para malignidad²⁹.
- **Ecogenicidad:** la presencia de una hipoecogenicidad marcada es orientativo de malignidad (Figura 9). Sin embargo, la sensibilidad es baja dada la escasa frecuencia de este signo ecográfico²⁹.

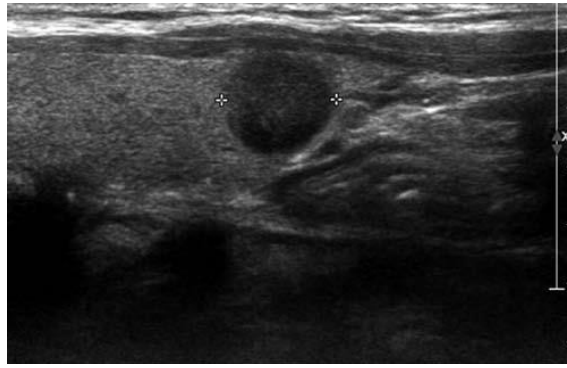


Figura 9. Carcinoma papilar de tiroides. Nódulo sólido, marcadamente hipoeoico, bien delimitado, en el polo inferior del lóbulo tiroideo izquierdo.

- **Márgenes:** la presencia de bordes espiculados indica malignidad con una alta especificidad, aunque la sensibilidad vuelve a ser baja. Por otra parte, la presencia de bordes mal definidos o microlobulados se asocia de forma similar con tumores malignos y benignos²⁹.

- **Forma:** las lesiones con un diámetro anteroposterior mayor que el transversal son con más frecuencia malignas, también con una especificidad alta y con una sensibilidad limitada²⁹.

- **Calcificaciones:**

las calcificaciones groseras o también descritas como "en cáscara de huevo" deben considerarse sospechosas de malignidad en el nódulo tiroideo único³⁰. Las microcalcificaciones también son sospechosas de malignidad ya que pueden representar múltiples cuerpos de psamoma calcificados, típicos del carcinoma papilar (Figura 10).

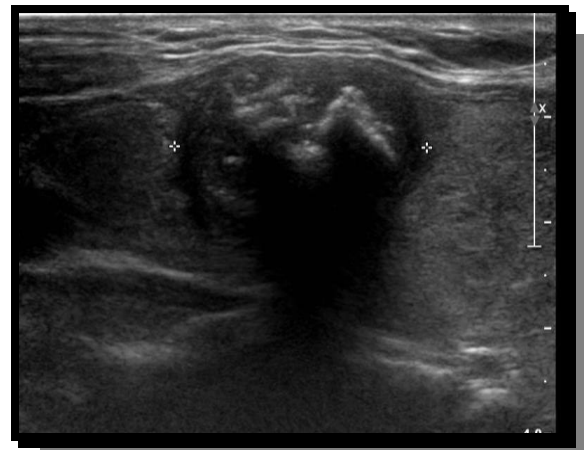


Figura 10. Nódulo tiroideo con calcificaciones.

- Patrón de vascularización: la vascularización centripeta (mayor vascularización central que periférica), sugiere una lesión maligna. Se puede ver hasta en el 74% de las lesiones malignas, pero no es específica. Por otro lado, un nódulo con baja o nula vascularización es raro que sea maligno³¹.
- Adenopatías: la existencia de adenopatías sospechosas (Figura 11) asociadas a un nódulo tiroideo aumenta la sospecha de lesión maligna. Hay afectación ganglionar ecográfica hasta en un 20% de los carcinomas tiroideos, siendo estas adenopatías generalmente descritas con zonas de microcalcificaciones, áreas quísticas y alteración en la ecoestructura normal del ganglio²⁶.

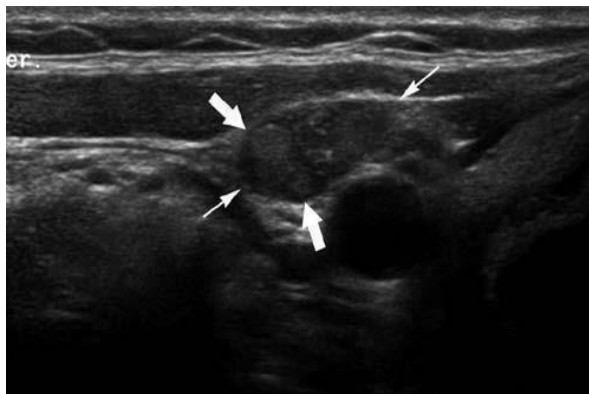


Figura 11. Adenopatía con infiltración por carcinoma papilar de tiroides.

La ecografía es también la técnica indicada para el seguimiento postquirúrgico en los pacientes con carcinoma de tiroides, para descartar recidiva ganglionar²⁶.

- Tamaño y número: la ecografía es muy útil para diferenciar si un nódulo es solitario o múltiple ya que el 40% de los nódulos solitarios a la exploración física aparecen como múltiples tras el examen ecográfico²⁰, pudiendo seleccionar aquellos sugestivos de malignidad, siguiendo para ellos los mismos criterios que se siguen para valorar el nódulo solitario.

1.5.4.- Gammagrafía tiroidea

La utilización de la gammagrafía en el estudio del nódulo tiroideo, es cada vez menos empleada debido a la generalización del uso de la ecografía. La gammagrafía ofrece información de la función tiroidea, siendo útil en el estudio de los nódulos hiperfuncionantes, en las tiroiditis o en el diagnóstico diferencial entre nódulos tiroideos, quiste tirogloso o adenopatías metastásicas. Con esta prueba se determina la capacidad de fijación del trazador por el nódulo en relación con el tejido tiroideo que lo rodea.

Se define como frío o hipocaptante (mayor incidencia de malignidad, de aproximadamente 20%), caliente o hipercaptante (baja incidencia de malignidad, inferior al 5%) o isocaptante²⁰.

El radioisótopo clásicamente utilizado ha sido el ^{131}I , si bien en la actualidad ha sido reemplazado por el $^{99\text{m}}\text{T}$ pertechnetato, un anión monovalente que es atrapado por el tiroides de la misma forma que el yodo, y que se aclara lentamente sin sufrir organificación, por otro lado tiene una vida media más corta que el ^{131}I .

1.5.5.- Tomografía axial computarizada y Resonancia nuclear magnética

La tomografía axial computarizada (TAC) es de gran ayuda para precisar los límites, tamaño y estructura del tejido neoplásico, así como el grado de infiltración de los tejidos vecinos. Permite identificar la existencia de metástasis ganglionares, vertebrales, pulmonares, etc., y visualizar los niveles ganglionares poco accesibles a la ecografía tales como los niveles laterales, retrofaríngeos, retrotraqueales y retroesternales.

Hay que tener en cuenta al indicarla el efecto del contraste yodado administrado al realizarla, sobre la captación posterior del yodo radiactivo (^{131}I), en los casos de carcinoma diferenciado de tiroides, ya que puede retrasar el tratamiento ablativo de restos tiroideos de 6 a 8 semanas, por tanto, en caso de ser necesario realizarlo, está sólo recomendada cuando se confirma malignidad^{26,27}.

La resonancia nuclear magnética (RNM) parece tener mejor resolución espacial que la ecografía y TAC (permite ver nódulos de hasta 4mm de diámetro). Sin embargo, no hay estudios que avalen claramente su utilidad. No se recomienda su utilización de rutina²⁷.

1.5.6.- Estudio histológico

- Punción-aspiración con aguja fina

La prueba de elección para valorar la naturaleza del nódulo tiroideo es la punción-aspiración con aguja fina (PAAF).

Según algunos autores, es la técnica más eficaz y con la mejor relación coste-efectividad para su estudio, con una sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de malignidad superior al 90%²⁶.

Consiste en realizar una punción del nódulo tiroideo mediante aguja fina entre 20-23G (Figura 12a) obteniendo la muestra por aspiración o por capilaridad considerándola adecuada si al menos en dos de las laminillas, hay seis o más grupos, con más de 10 folículos epiteliales bien conservados²⁶.

La PAAF realizada bajo control ecográfico (Figura 12b) ha demostrado ser más eficaz que la guiada por palpación manual, para llegar al diagnóstico correcto, disminuyendo significativamente los resultados no diagnósticos y los falsos negativos, y aumentando por tanto la sensibilidad y la especificidad. Además con el control ecográfico ante la presencia de más de un nódulo, se puede seleccionar aquel que sea más susceptible de ser puncionado y no sólo el dominante.

Igualmente la guía ecográfica es imprescindible en los nódulos no palpables, en los de localización posterior y en los que tienen componente quístico, porque permite seleccionar las zonas sólidas³².

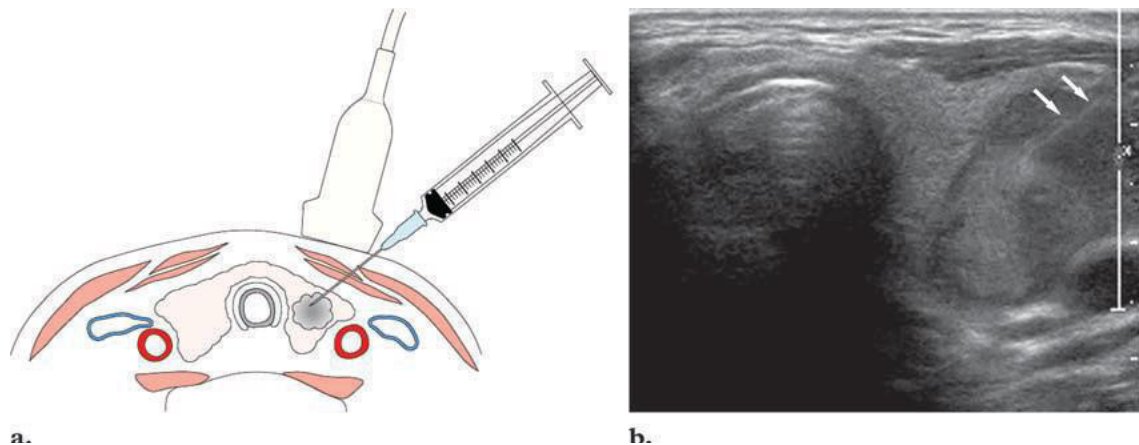


Figura 12. Posicionamiento paralelo de la aguja de calibre fino para la biopsia del nódulo tiroideo. (a) El diagrama muestra la inserción de la aguja en un plano paralelo al de la exploración. (b) Imagen ecográfica obtenida con el transductor y la aguja posicionada como en una y que representa toda la longitud de la aguja (flechas) dentro del nódulo³².

El Instituto Nacional del Cáncer de EE.UU (NCI), organizó una reunión de consenso en el año 2007 en Bethesda, con la finalidad de homogeneizar la interpretación de los resultados obtenidos con la citología del nódulo tiroideo, de modo que se pudiera consensuar la terminología a emplear y que la misma se usara de forma universal. Las discusiones y conclusiones de dicha reunión, en relación a la terminología y criterios morfológicos, fueron publicadas posteriormente en el atlas "The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology".

En la actualidad, dicha terminología está aceptada por las principales guías de consenso sobre cáncer de tiroides y es la más utilizada²⁶.

Siguiendo los criterios de Bethesda, se definen los resultados de la citología en seis categorías (Tabla 9), indicando a su vez el riesgo de malignidad en cada caso y la actitud a seguir.

Categorías diagnósticas:

Bethesda	Riesgo de malignidad	Conducta
I No diagnóstica/Insatisfactoria	1-4%	Repetir PAAF
II Benigna	0-3%	Seguimiento
III Atipia de significado incierto o lesión folicular de significado incierto	5-15%	Repetir PAAF/Estudio genético/Cirugía
IV Neoplasia folicular o sospecha de neoplasia folicular	15-30%	Cirugía/Estudio genético
V Sospechoso de malignidad	60-75%	Cirugía
VI Maligno	97-99%	Cirugía

Tabla 9. Sistema Bethesda de categorías diagnósticas (The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology)²⁶.

La PAAF es una buena técnica diagnóstica, si bien adolece de ciertas limitaciones, tales como un alto porcentaje de muestras indeterminadas o insuficientes. De hecho, en un estudio publicado en 2011, donde correlacionaban los resultados de la citología respecto al diagnóstico histológico final, tras el estudio de la pieza quirúrgica en un total de 797 pacientes, informaban que un 45% de muestras eran indeterminadas y un 5% insuficientes. Del grupo de muestras indeterminadas el 36% presentaron un carcinoma en el estudio final de la pieza quirúrgica³³.

- Biopsia con aguja gruesa

La biopsia con aguja gruesa (BAG)³⁴ es una técnica diagnóstica preoperatoria del nódulo tiroideo, que puede sustituir o complementar a la punción aspiración con aguja fina (PAAF).

Esta técnica se realiza con anestesia local y consiste en la toma de un cilindro de tejido del nódulo tiroideo a estudio, con control ecográfico y con una aguja de tamaño 18 G (Figura 13).

Dicha aguja es más gruesa que la aguja fina, y está integrada en un dispositivo con control manual.



Figura 13. Pistola y aguja 18G de corte frontal idónea para realizar la BAG.

Este sistema permite que el radiólogo pueda disparar la aguja con un avance entre 1 a 3 cm en el tejido sospechoso, realizando un corte frontal del mismo (Figura 14).

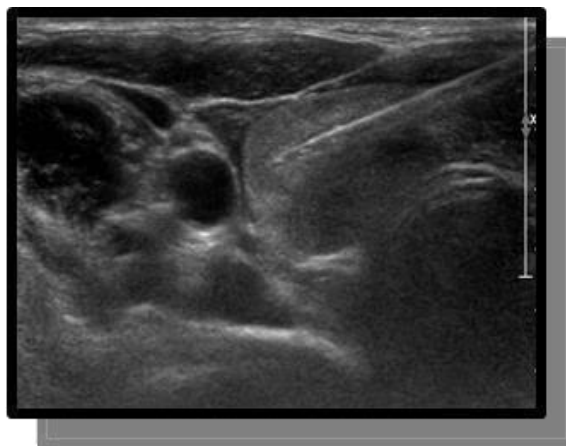


Figura 14. Biopsia con aguja gruesa con avance de 1cm en un nódulo tiroideo.

La muestra se transporta en suero fisiológico que es centrifugado para su estudio citológico y además, permite obtener especímenes susceptibles de estudio anatomopatológico e inmunohistoquímico. En este sentido podría ser considerada como una técnica mixta, ya que permite el estudio citológico e histológico del tejido.

Algunos autores están a favor de realizar la BAG ante la mejora de la sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de malignidad en el nódulo tiroideo respecto a la PAAF, incluso aún cuando esta última sea realizada en más de una ocasión en el mismo paciente³⁴.

En cualquier caso, no todos los grupos de trabajo la realizan de inicio, por temor a las complicaciones, donde el hematoma sofocante es la de mayor gravedad³⁵.

1.6.- Estadificación y factores pronósticos

Existen distintas clasificaciones descritas en la literatura²⁷ para estratificar el riesgo y por tanto establecer un pronóstico, en los pacientes con cáncer de tiroides. En general, el pronóstico a largo plazo de los enfermos con CPT suele ser favorable, presentando una tasa de supervivencia a 10 años para los adultos de mediana edad entre el 80-90%¹¹. Sin embargo, el 5-20% de los mismos pueden desarrollar recurrencias locales o regionales y 10-15% metástasis a distancia. Se describe que el 9% de pacientes con diagnóstico de cáncer de tiroides muere por esta dolencia¹¹.

Es importante evaluar tanto el riesgo de muerte por la enfermedad como el de recurrencia en estos pacientes, con un sistema de estratificación del mismo encaminado a establecer un pronóstico lo más exacto posible.

Se han propuesto varios sistemas que incluyen los factores pronósticos más importantes para este tipo de tumores. Son especialmente considerados de mal pronóstico los siguientes:

Edad >45 años, sexo masculino, histología folicular en el tumor y grado de diferenciación, tamaño tumoral (>4cm), afectación extratiroidea y la presencia de metástasis ganglionares y/o a distancia.

Los sistemas de clasificación más utilizados son:

1) MACIS³⁶: metástasis, edad de presentación, amplitud de la resección quirúrgica, invasión extratiroidea y tamaño tumoral. (Metastases, Age at presentation, Completeness of surgical resection, Invasion extra-thyroidal, Size).

2) AGES³⁶: edad de presentación, grado tumoral, extensión y tamaño tumoral. (Age at presentation, Grade of tumour, Extent, Size of primary tumour).

3) AMES³⁷: edad de presentación, metástasis, extensión y tamaño tumoral. (Age, Metastases, Extent, Size).

4) EORTC³⁸: European Organization for Research and Treatment of Cancer methodology.

5) TNM³⁹: tamaño tumoral, metástasis ganglionares y metástasis a distancia. (Tumour size, Node metastases and distant Metastases).

Estos sistemas clasifican a los pacientes en alto o bajo riesgo. De todos ellos, los más utilizados son MACIS y la clasificación TNM. Cabe destacar que todas estas clasificaciones son útiles para pronosticar el riesgo de mortalidad, pero no para predecir el riesgo de recidiva o la persistencia de enfermedad.

1) Sistema de valoración MACIS³⁶: valora aspectos como las metástasis, edad de presentación, amplitud de la resección quirúrgica, invasión extratiroidea y tamaño tumoral (Tabla 10 y 11).

Criterio	Valoración
Metástasis	
Ausente	0
Presente	1
Edad del paciente	
<40	3,1
>40	0,08 x edad
Resección	
Completa	0
Incompleta	1
Invasión	
Ausente	0
Presente	1

Tabla 10. Sistema de valoración MACIS.

Valoración	Estadio	Mortalidad %	Pacientes %
<6	1	1	58 (71,5)
6-6,99	2	11	46 (19,5)
7-7,99	3	44	6 (7,2)
>8	4	76	2 (2,4)

Tabla 11. Correlación entre la valoración y la mortalidad (a 20 años) según la clasificación MACIS.

2) Clasificación AGES³⁶: implica aspectos como la edad de presentación, grado tumoral, extensión y tamaño tumoral.

- Edad:
 - 0,05 x edad en años (si el paciente es mayor de 40 años)
 - 0 x edad (si el paciente tiene 40 años o menos)
- Grado histológico del tumor:
 - 0: grado 1, bien diferenciado
 - +1: grado 2, moderadamente diferenciado
 - +3: grado 3 (indiferenciado) o 4 (anaplásico)
- Extensión del tumor:
 - 0: intratiroideo
 - +1: extratiroideo
 - +3: metástasis a distancia
- Tamaño del tumor:
 - 0,2 x máximo del diámetro en cm.

La supervivencia según esta clasificación, se describe en la Tabla 12.

Puntuación según AGES	Supervivencia a 20 años (%)
<3,99	99
4-4,99	80
5-5,99	67
> 6,00	13

Tabla 12. Supervivencia a 20 años según la clasificación AGES.

3) Clasificación AMES³⁷: atiende a la edad de presentación, metástasis, extensión y tamaño tumoral (Tabla 13).

Bajo riesgo	Alto riesgo	Supervivencia a 20 años (%)
Pacientes jóvenes (hombre=40, mujeres=50)	Todos los pacientes con metástasis a distancia	Bajo riesgo= 99%
Pacientes mayores (papilar intratiroideo o folicular con mínima invasión vascular)	Papilar extratiroideo o folicular con mayor invasión vascular	Alto riesgo= 61%
Tumor primario <5cm	Tumor primario >5cm Hombres >40 años y mujeres >50 años	

Tabla 13. Clasificación AMES.

4) EORTC: siglas que corresponden a European Organization for Research and Treatment of Cancer methodology³⁸. La clasificación EORTC ordena a los pacientes en 5 grupos utilizando los parámetros que a continuación se detallan y se exponen en la Tabla 14.

- Edad (+ 1 punto por año)
- Sexo masculino (+ 12 puntos)
- Medular o folicular poco diferenciado (+ 10 puntos)
- Anaplásico (+ 45 puntos)
- Tumor localmente invasivo (+ 10 puntos)
- Metástasis a distancia (+ 15 puntos)
- Metástasis múltiples (+ 15 puntos)

Clasificación	
GRUPO 1	<50 puntos
GRUPO 2	50-65 puntos
GRUPO 3	66-83 puntos
GRUPO 4	84-108 puntos
GRUPO 5	≥109 puntos

Tabla 14. Clasificación por grupos según la clasificación EORTC.

La supervivencia a 5 años en cada grupo según la clasificación EORTC, se detalla en la Tabla 15.

Clasificación	Supervivencia a 5 años (%)
GRUPO 1	95
GRUPO 2	80
GRUPO 3	51
GRUPO 4	33
GRUPO 5	5

Tabla 15. Supervivencia a 5 años según la clasificación EORTC.

5) Clasificación TNM (7ª edición)³⁹: contempla aspectos como el tamaño tumoral, metástasis ganglionares y metástasis a distancia (Tabla 16).

Además el American Joint Committee on Cancer (AJCC) designó los estadios utilizando la clasificación TNM en cada tipo de cáncer de tiroides (Tablas 17, 18 y 19).

Tumor primario (T) ^{a,b}

TX	No se puede evaluar un tumor primario.
T0	No hay prueba de tumor primario.
T1	El tumor mide ≤ 2 cm en su dimensión mayor y se limita al tiroides.
T1a	El tumor mide ≤ 1 cm y se limita al tiroides.
T1b	El tumor mide > 1 cm, pero ≤ 2 cm en su dimensión mayor y se limita al tiroides.
T2	El tumor mide > 2 cm, pero ≤ 4 cm en su dimensión mayor y se limita al tiroides.
T3	El tumor mide > 4 cm en su dimensión mayor o cualquier tumor con diseminación mínima fuera del tiroides (por ejemplo, diseminación hasta el músculo esternotiroideo o los tejidos blandos alrededor del tiroides).
T4a	Enfermedad moderadamente avanzada.
	El tumor es de cualquier tamaño y se extiende más allá de la cápsula tiroidea hasta invadir los tejidos blandos subcutáneos, la laringe, la tráquea, el esófago o el nervio laríngeo recurrente.
T4b	Enfermedad muy avanzada.
	El tumor invade la fascia prevertebral o envuelve la arteria carótida o los vasos mediastínicos.
^c T4a	Carcinoma anaplásico intratiroideo.
^c T4b	Carcinoma anaplásico con diseminación extratiroidea macroscópica.

^aReproducido del AJCC: Thyroid. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 87–96.

^bTodas las categorías se pueden subdividir como sigue: (s) tumor solitario y (m) tumor multifocal (el tumor más grande determina la clasificación).

^cTodos los carcinomas anaplásicos se consideran tumores T4.

Ganglios linfáticos regionales (N)^{a,b}

NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
N0	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
N1	Metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
N1a	Metástasis hasta Nivel VI (ganglios linfáticos pretraqueales, paratraqueales, y prelaríngeos o delfiano).
N1b	Metástasis en los ganglios cervicales unilaterales, bilaterales o contralaterales (Niveles I, II, III, IV o V) o en los ganglios linfáticos retrofaríngeos o mediastínicos superiores (Nivel VII).

^aReproducido AJCC: Thyroid. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 87–96.

^bLos ganglios linfáticos regionales son los del compartimiento central, los cervicales laterales y los mediastínicos superiores.

Metástasis a distancia (M)^a

M0	No hay metástasis a distancia.
M1	Hay metástasis a distancia.

^aReproducido del AJCC: Thyroid. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 87-96.

Tabla 16. Clasificación TNM de la AJCC³⁹.

CLASIFICACIÓN TNM POR ESTADIOS PARA EL CPT (7ª edición)¹⁷²

CDT < 45 AÑOS

CDT ≥ 45 AÑOS

	T1	T2	T3	T4	M1		T1a/b	T2	T3	T4a	T4b	M1
N0	I				II	N0	I	II	III	IVa	IVb	IVc
N1a						III						
N1b						IVa						

Tabla 17. Clasificación TNM por estadios según la edad en el CDT³⁹.

CLASIFICACIÓN TNM¹⁷² POR ESTADIOS PARA OTROS CT

Carcinoma medular de tiroides

	T1	T2	T3	T4a	T4b	M1
N0	I	II		IVa	IVb	IVc
N1a	III					
N1b	IVa					

Tabla 18. Clasificación TNM por estadios en el carcinoma medular de tiroides.

Carcinoma anaplásico de tiroides

	T4a	T4b	M1
N0	IVa	IVb	IVc
N1a			
N1b			

Tabla 19. Clasificación TNM por estadios en el carcinoma anaplásico de tiroides.

Respecto a los carcinomas anaplásicos, todos son considerados T4 según la clasificación TNM, dividiéndose en T4a cuando está limitado al tiroides y T4b si se extiende más allá de la cápsula tiroidea¹²².

Las clasificaciones mencionadas adolecen de no incluir la presencia o no de tumor residual. En este sentido, la guía de la British Thyroid Association (BTA) para el tratamiento del cáncer de tiroides²⁷, incluye una clasificación en la que se tiene en cuenta este hecho (Tabla 20).

Tumor residual

RX	No se puede evaluar la presencia de tumor residual
R0	No tumor residual primario
R1	Tumor residual primario microscópico
R2	Tumor residual primario macroscópico

Tabla 20. Clasificación por tumor residual según la British Thyroid Association guidelines²⁷.

La supervivencia a 10 años en cada estadio en los casos de cáncer diferenciado de tiroides, se detalla en la Tabla 21, según datos publicados por la BTA en 2014²⁷.

ESTADIOS CDT	SUPERVIVENCIA A 10 AÑOS (%)
I	98,5
II	98,8
III	99
IVA	75,9
IVB	62,5
IVC	63

Tabla 21. Supervivencia a 10 años por estadios según la British Thyroid Association guidelines²⁷.

Las clasificaciones anteriores no toman en cuenta el riesgo de recidiva o persistencia de enfermedad, por lo que la British Thyroid Association²⁷ en 2014, publicó unas directrices que pueden utilizarse para asignar el riesgo de recurrencia o persistencia de enfermedad, dividiendo a los pacientes en tres niveles de riesgo, basándose en lo publicado por la ATA²⁶ en 2009 (Tabla 22).

La utilidad de esta clasificación sería determinar si los pacientes precisan de tratamiento postoperatorio con yodo radiactivo y el tipo de seguimiento que deberían llevar, en función del riesgo.

Bajo riesgo	Riesgo intermedio	Alto riesgo
<p>Los pacientes tienen las siguientes características:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Sin metástasis locales o a distancia -Resección completa del tumor (R0 o R1 clasificación patológica). -Tumor sin histología agresiva (células altas o columnares, esclerosante difusa o pobremente diferenciado) -Sin invasión vascular -Sin invasión locoregional 	<p>Los pacientes tienen alguna de las siguientes características:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Invasión microscópica a los tejidos peritiroideos (T3 en la primera cirugía). -Metástasis cervicales ganglionares (N1a o N1b) -Variante histológica agresiva (células altas, columnares, esclerosante difusa o pobremente diferenciado) -Invasión vascular 	<p>Los pacientes tienen alguna de las siguientes características:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Invasión extra-tiroidea -Resección tumoral macroscópica incompleta (R2) -Metástasis a distancia (M1)

Tabla 22. Estadificación del riesgo postoperatorio para la recurrencia de enfermedad en el cáncer diferenciado de tiroides.

La British Thyroid Association²⁷ también estableció un sistema de estratificación del riesgo (Tabla 23) teniendo en cuenta la respuesta al tratamiento inicial (9-12 meses después de la tiroidectomía total con resección R0, es decir resección completa y tras el tratamiento ablativo con yodo radiactivo)⁴⁰.

Excelente respuesta	Respuesta intermedia	Respuesta incompleta
<p>Todos los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Tg < 1 µg/l suprimida o estimulada -Ecografía cervical sin evidencia de enfermedad -Otras pruebas complementarias de medicina nuclear negativas <p style="text-align: center;">Bajo riesgo</p>	<p>Alguno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Tg < 1 µg/l suprimida y Tg ≥ 1 y < 10 µg/l estimulada -Ecografía cervical con cambios inespecíficos o adenopatías cervicales subcentrímetricas -Imágenes en pruebas complementarias de medicina nuclear con cambios inespecíficos pero no completamente normales <p style="text-align: center;">Riesgo Intermedio</p>	<p>Alguno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Tg ≥ 1 µg/l suprimida o Tg ≥ 10 µg/l estimulada -Valores de Tg crecientes -Persistencia o imágenes de nueva aparición de enfermedad en pruebas de medicina nuclear <p style="text-align: center;">Alto riesgo</p>

Tabla 23. Clasificación del riesgo de recidiva según la respuesta al tratamiento en el CDT.

La estratificación tras el tratamiento inicial se basará en la evaluación patológica, más la información derivada de los resultados del rastreo corporal total (RCT) tras la administración terapéutica de ¹³¹I después de la cirugía, con lo que se clasificará al paciente en el grupo de riesgo correspondiente.

Si se utiliza la clasificación TNM (7ª edición) de la AJCC/UICC³⁹ que tiene en cuenta la extensión del tumor y la edad del paciente, los pacientes se agrupan en 3 categorías según el riesgo:

1. Muy bajo riesgo: microcarcinoma unifocal T1 ($\leq 1\text{cm}$) N0M0 sin extensión a través de la cápsula tiroidea.

2. Bajo riesgo: T1 ($>1\text{cm}$) N0M0 o T2N0M0 o multifocal T1N0M0.

3. Alto riesgo: cualquier T3 y T4 o cualquier T, N1 o cualquier M1.

Además de los factores de riesgo o mal pronóstico ya expuestos anteriormente (edad, sexo, variantes histológicas, tamaño tumoral, multicentricidad y bilateralidad, presencia de adenopatías metastásicas, etc.), en la actualidad se empieza a tener en cuenta la presencia de la mutación del gen que elabora la proteína BRAF como factor de peor pronóstico. La proteína BRAF es una molécula con actividad proteincinasa que se encuentra mutada en una gran proporción de carcinomas papilares de tiroides, generalmente en la variante histológica convencional. Como se ha comentado anteriormente, dicha mutación sucede en el codón 600 (V600E) donde la valina está sustituida por el glutamato.

La proteína BRAF está involucrada en el envío de señales dentro de las células, que afectan al crecimiento de las mismas (la división celular, la diferenciación y la secreción). La presencia de la mutación BRAF (V600E) se ha asociado en algunos estudios con una mayor agresividad del CPT (invasión extratiroidea, metástasis ganglionares y un estadio más avanzado) y con una mortalidad específica de la enfermedad cuando se asocia a factores de agresividad como el crecimiento extratiroideo^{41,42}.

Sin embargo la mutación BRAF presenta un bajo valor predictivo positivo (28%) y alto valor predictivo negativo (87%), para la recurrencia de la enfermedad, por lo que el análisis de la mutación BRAF debe ser tomada con cautela en el manejo del CPT⁴³.

Otros estudios señalan que la mutación BRAF (V600E) además de ser un factor pronóstico adverso, indica la agresividad de la enfermedad. Su determinación podría ser útil en el manejo de pacientes con CPT de bajo riesgo, como factor pronóstico adicional para evaluar la estratificación del riesgo preoperatorio, con el objeto de evitar disecciones ganglionares innecesarias o para indicar o no el tratamiento con yodo radiactivo, ya que la positividad de la mutación BRAF también se ha asociado a una menor avidez por el yodo radiactivo en la recidiva del CPT⁴¹.

1.7.- Tratamiento

En la actualidad se considera que el enfermo que presenta cáncer de tiroides, debe ser tratado de forma multidisciplinar y que las decisiones terapéuticas deben ser tomadas coordinadamente entre cirujanos, oncólogos, endocrinólogos y especialistas en medicina nuclear.

El tratamiento debe estar estructurado considerando el grupo de riesgo al que corresponde el paciente. En consecuencia, el plan de trabajo debe tener todos los elementos de juicio clínico para diseñar paso a paso el proceso que seguirá dicho paciente.

Según la ATA²⁶, el objetivo de aplicar un correcto tratamiento en el cáncer de tiroides debe tener en cuenta los siguientes puntos:

- 1) La resección quirúrgica del tumor debe ser lo más completa posible, incluyendo la posible presencia de adenopatías metastásicas, teniendo en cuenta que la recidiva o persistencia de la enfermedad, tiene lugar por la presencia de dichas adenopatías no detectadas en las pruebas diagnósticas preoperatorias.

- 2) Reducir la morbilidad asociada al tratamiento. La extensión de la cirugía y la experiencia del cirujano, son los factores más importantes para reducir el riesgo de complicaciones.

3) Realizar una correcta estadificación de la enfermedad. La correcta adecuación del estadio de la enfermedad permite realizar un correcto pronóstico y tratamiento, así como ayudar a decidir el seguimiento en cada paciente.

4) Asociar el tratamiento con radioyodo cuando esté indicado. Para ello una resección quirúrgica completa (tiroidectomía total o casi total) reduce la aparición de recidiva en el lóbulo contralateral.

5) Permitir un exacto control a largo plazo. El rastreo con radioyodo y las determinaciones de tiroglobulina sérica, se ven influenciados por la presencia de tejido tiroideo. Si ambos son utilizados en el seguimiento, la tiroidectomía total o casi total están indicadas.

El tratamiento del cáncer de tiroides, en especial, del CPT, conlleva inicialmente el planteamiento de la estrategia quirúrgica (extensión de la cirugía) con base en la estadificación preoperatoria, la valoración de aplicar o no el tratamiento adyuvante con radioyodo y su dosificación, posteriormente, así como el uso de la terapia hormonal supresora con hormona tiroidea. Otros tratamientos como la radioterapia y quimioterapia no son de uso habitual en el CPT quedando restringida a otros CT.

1.7.1.- Tratamiento quirúrgico

El tratamiento inicial del paciente con cáncer papilar de tiroides debe iniciarse con el tratamiento quirúrgico. Los diversos tipos de intervención quirúrgica sobre la glándula tiroides se definen de la siguiente manera, según la British Thyroid Association guidelines²⁷:

1. Lobectomía o hemitiroidectomía: resección total de un lóbulo tiroideo y del istmo.

2. Lobectomía casi total: lobectomía dejando un remanente de tejido tiroideo de 1 gramo para evitar lesionar el nervio recurrente.

3. Tiroidectomía casi total: resección extracapsular total de un lóbulo e istmectomía, con resección del lóbulo piramidal, dejando menos de 1 gramo de la porción externa del lóbulo contralateral.

4. Tiroidectomía total: resección de ambos lóbulos tiroideos, lóbulo piramidal e istmo (Figura 15).



Figura 15. Anatomía de la glándula tiroides.

La British Thyroid Association guidelines²⁷ también aconseja no utilizar los términos tiroidectomía subtotal o lobectomía subtotal, por considerarlos imprecisos para saber el remanente de tejido tiroideo que se ha dejado. Igualmente aconseja utilizar una terminología común para las disecciones cervicales ganglionares, definida del siguiente modo:

Compartimento lateral del cuello

Nivel I: ganglios submentonianos y submandibulares.

Nivel II: ganglios de la cadena cervical profunda desde la base del cráneo hasta el nivel del hioides, que se divide a su vez en relación con el nervio accesorio en: IIa (medial) y IIb (lateral).

Nivel III: ganglios de la cadena cervical profunda desde el hioides hasta el cartílago cricoides.

Nivel IV: ganglios de la cadena cervical profunda desde el cricoides hasta la clavícula.

Nivel V: ganglios del triángulo posterior (el borde anterior es el posterior del músculo esternocleidomastoideo y el posterior es el anterior del músculo trapecio) subdividido en Va y Vb.

The American Thyroid Association (ATA)²⁶ en su revisión de consenso define los niveles Va (abajo) y Vb (arriba) separados por un plano formado por el borde inferior del cartílago cricoides.

Compartimento central del cuello

Niveles VI y VII: ganglios prelaríngeos, pretraqueales y paratraqueales entre el hueso hioides por arriba, la arteria innominada inferiormente y lateralmente hasta las arterias carótidas⁴⁴.

También se definen las distintas estructuras cervicales que deben incluirse en las distintas disecciones ganglionares del cuello:

Disección del compartimento central: Incluye la linfadenectomía de los niveles ganglionares VI y VII.

Disección cervical selectiva

Cualquier tipo de linfadenectomía cervical de los niveles I-V, donde se conservan el nervio espinal accesorio, la vena yugular interna y el músculo esternocleidomastoideo y uno o más grupos ganglionares pertenecientes a dichos niveles.

Disección cervical radical

Linfadenectomía de los niveles I-V incluyendo el músculo esternocleidomastoideo, la vena yugular interna, el nervio espinal, los ganglios parafaríngeos, paratraqueales y del mediastino superior. Actualmente rara vez se indica en el tratamiento del cáncer de tiroides.

Disección cervical radical modificada (MRND)

Linfadenectomía de los niveles I-V preservando algunas de las siguientes estructuras:

- MRND Tipo I: con preservación del nervio espinal accesorio.
- MRND Tipo II: con preservación del nervio espinal y de la vena yugular interna.
- MRND Tipo III (funcional): con preservación del nervio espinal, vena yugular interna y músculo esternocleidomastoideo.

A continuación se detallan las opciones de tratamiento quirúrgico en el cáncer diferenciado de tiroides, especialmente en el carcinoma papilar, describiéndose según el tamaño tumoral ($\leq 10\text{mm}$ y $>10\text{mm}$).

Tiroidectomía en microcarcinomas diferenciados

El microcarcinoma papilar de tiroides (MPT) se define como un tumor $\leq 10\text{mm}$ y constituye el 30% de todos los cánceres diferenciados de tiroides²⁷. Algunos autores atribuyen a parte del aumento de la incidencia de CDT en las últimas décadas, a un diagnóstico cada vez más frecuente de este tipo de tumores¹¹.

Las guías de la ATA²⁶ y de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN)⁴⁴ establecen que en pacientes con MPT de bajo riesgo es suficiente realizar lobectomía. La ATA recomienda, también la realización de tiroidectomía total o casi total en los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides $<1\text{cm}$, cuando esté confirmado el diagnóstico preoperatorio de carcinoma, especialmente si es de una variedad histológica agresiva o con historia de radiación en cabeza y cuello. Así mismo la alta prevalencia de afección en el lóbulo contralateral tanto de forma sincrónica como en forma de recurrencia, apoya el hecho de realizar una tiroidectomía total.

En el caso del MPT diagnosticado de forma incidental tras una hemitiroidectomía, en presencia de multicentricidad, invasión vascular o extratiroidea, estirpe agresiva o historia de radiación se recomienda completar la tiroidectomía²⁷.

De lo contrario debe realizarse una vigilancia sistemática informando al paciente la posibilidad de recurrencia.

La Asociación Europea de Endocrinólogos (ETA) indica que los microcarcinomas unifocales sin evidencia de metástasis o antecedentes de radiación en cuello, pueden tratarse con menos que una tiroidectomía total⁴⁵.

Los microcarcinomas son bilaterales hasta en el 50% de los casos. En estos tumores, la incidencia de enfermedad recurrente en el lóbulo contralateral es del 5 al 10% después de una lobectomía. El riesgo de recurrencia local puede oscilar entre el 3,8 y el 20%¹²².

Hasta 25% de los pacientes con tumores $\leq 10\text{mm}$ tendrán recurrencia en un seguimiento a 4,5 años⁴⁶.

Basándonos en estos datos, la tiroidectomía total frente a la hemitiroidectomía aportaría mayores ventajas en el tratamiento y seguimiento de estos tumores.

La AACE/ACE/AAES⁴⁷ (American Association of Clinical Endocrinologists/ American College of Endocrinology/ American Association of Endocrine Surgeons) establece en sus directrices, que la lobectomía unilateral es un procedimiento definitivo apropiado para carcinomas papilares de menos de 1cm de diámetro, que no se extienden más allá de la cápsula tiroidea y que no metastatizan ni son angioinvasivos. Recomiendan tiroidectomía total o casi total en pacientes de "alto riesgo" (con edad superior a 45 años, metástasis a distancia, invasión vascular o capsular, adenopatías, bilateralidad o características histológicas agresivas).

Recomiendan a su vez, la extirpación mediante disección radical modificada de las adenopatías detectables en el preoperatorio o el peroperatorio en el compartimento lateral y/o las del compartimento central del cuello.

Tiroidectomía en carcinomas diferenciados >1cm

La BTA²⁷ recomienda realizar una tiroidectomía total en los tumores >4cm o tumores de cualquier tamaño asociado a algunas de las siguientes características: enfermedad multifocal, bilateralidad, afectación extratiroidea, enfermedad familiar o ante la presencia de adenopatías metastásicas o metástasis a distancia.

En los pacientes con tumores >1cm y ≤4cm con antecedente de radiación como único factor de riesgo, recomienda tomar una decisión basándose en una serie de datos personalizados según cada paciente (Tabla 24).

También aconsejan seguir estas directrices en pacientes con tumores unifocales de entre 1 y 4cm de diámetro mayor, edad inferior a 45 años, sin afectación extratiroidea, sin antecedentes de enfermedad familiar, sin adenopatías metastásicas ni a distancia y sin invasión vascular, ya que en estos casos no es clara la evidencia de realizar una tiroidectomía frente a una hemitiroidectomía⁴⁷.

En la guía de la ATA²⁶ se recomienda la realización de la tiroidectomía total en cualquiera de las siguientes situaciones: tumor >1-1,5cm, nódulos tiroideos contralaterales, metástasis regionales o a distancia, historia de radiación en cabeza y cuello e historia de cáncer diferenciado de tiroides en familiares de primer grado. La edad (>45 años) también puede ser un criterio. La ETA⁴⁵ establece que los carcinomas diferenciados de tiroides >1cm deben tratarse con tiroidectomía total o casi total.

La realización de una cirugía radical de inicio en el CDT tiene un impacto favorable sobre la supervivencia a largo plazo en los pacientes considerados de alto riesgo así como sobre la recurrencia en los pacientes considerados de bajo riesgo.

<u>Escenario clínico</u>	<u>Indicaciones quirúrgicas inciertas</u>	<u>Factores de riesgo que ayudan a indicar cirugía</u>
Microcarcinoma papilar de tiroides antecedentes de radiación cervical	Tiroidectomía total (o hemitiroidectomía)	Tumor >0,5cm; no incidental; Tomografía con emisión de positrones (PET) positivo * pobremente diferenciado, fibrosis y/o patrón de crecimiento infiltrante.
Cáncer papilar de tiroides (CPT) >1-≤4cm sin factores de riesgo (<45 años, no adenopatías o metástasis a distancia, tumor unifocal, no angioinvasión, no afectación extra tiroidea) Microcarcinoma de células de Hürthle		Tumor >2cm; PET positivo*; pobremente diferenciado
Microcarcinoma con alguna de las siguientes: - multifocal afectando ambos lóbulos - mínima extensión extra-tiroidea a través de la cápsula (pT3)	Dissección profiláctica del CC vs no dissección	Componente pobremente diferenciado: fibrosis y/o patrón infiltrante
CPT <1cm sin adenopatías pero con alguna de estas características: edad >45 años, multifocal, extensión mínima más allá de la cápsula tiroidea (pT3). Carcinoma folicular con células de Hürthle		Componente pobremente diferenciado: angioinvasión, Tumor >5cm; edad>80 años, hombre
MicroCPT con alguna de las siguientes: - mínima afectación extra-tiroidea (pT3) - adenopatías metastásicas resecaadas quirúrgicamente	Ablación del remanente con radioyodo (ARR vs no ARR)	Histología desfavorable; >5 adenopatías metastásicas >6mm de tamaño adenopático alta proporción de ganglios afectación ganglionar extracapsular
Pacientes con tumor >1 y <4cm, sin adenopatías a distancia, mínima extensión extra-tiroidea a través de la cápsula (pT3), resección R0/1, adenopatías metastásicas resecaadas quirúrgicamente		Tumor >2cm, histología desfavorable, >5 adenopatías metastásicas, adenopatías >6mm, alta proporción de ganglios positivos frente a negativos y afectación ganglionar extracapsular

Tabla 24. Decisiones personalizadas de actuación quirúrgica. *PET-CT no es de primera elección para el estudio del CPT, pero cuando el cáncer es diagnosticado en un PET-CT, tiende a ser más agresivo²⁷.

Disección ganglionar del compartimento central (DCC)

En la cirugía del CPT se encuentran metástasis ganglionares en el compartimento central hasta en un 60% de los pacientes⁴⁸.

Según la ETA²⁷, la disección del compartimento central debe realizarse cuando hay evidencia pre o intraoperatoria de metástasis ganglionares, basándose en la evidencia de que al realizar una cirugía radial en una primera intervención, se consigue un impacto favorable sobre la supervivencia en los pacientes de alto riesgo y sobre la recurrencia en los de bajo riesgo.

Respecto a la disección central profiláctica, no existe evidencia de los beneficios de su realización aunque si permite realizar una mejor estadificación y facilita un correcto seguimiento.

La guía de la NCCN⁴⁴ recomienda la disección del compartimento central sólo si se identifican ganglios afectados en esta área.

La guía de la ATA²⁶ establece que la disección del compartimento central (Figura 16) puede mejorar la supervivencia y reducir el riesgo de recurrencia ganglionar.



Figura 16. Lecho quirúrgico tras tiroidectomía total con disección del compartimento central.

Como este procedimiento puede ser logrado con baja morbilidad en centros con experiencia, recomiendan la disección rutinaria del compartimento central, si existe confirmación preoperatoria de afectación ganglionar metastásica en dicho compartimento, para todos los pacientes con cáncer papilar. En cuanto a la disección central profiláctica recomienda realizarla en los tumores primarios avanzados (T3 y T4), pero no en los tumores pequeños (T1 y T2) ni en los no invasivos.

La BTA²⁷ establece que no es recomendable realizar la DCC en pacientes sin evidencia pre o intraoperatoria de afectación ganglionar metastásica (DCC profiláctica), cuando además se cumplen algunos de los siguientes criterios:

CPT variante clásica, <45 años, tumor unifocal, ≤4cm y sin datos ecográficos de extensión extra-tiroidea.

Sin embargo existe controversia sobre la realización de la disección central profiláctica en aquellos pacientes considerados de alto riesgo.

Según algunos estudios⁴⁹, no parece que existan diferencias significativas respecto al control postoperatorio de la tiroglobulina y de las complicaciones permanentes cuando se realiza una disección central profiláctica unilateral frente a bilateral, en este sentido la BTA²⁷ no recomienda la disección central profiláctica unilateral. Básicamente, aconseja en caso de realizar la disección central que esta sea reglada y no sólo de las adenopatías afectas o sospechosas, es decir, aconseja la DCC cuando es terapéutica y considera realizar la profiláctica cuando son tumores multifocales y con afectación extra-tiroidea.

Un dato a tener en cuenta, es que entre un 13-50% de estos pacientes a los que se les ha realizado una disección central profiláctica bilateral presentan adenopatías metastásicas lo cual aconsejaría su realización⁵⁰.

En el caso de los microcarcinomas, algunos autores defienden que la presencia de adenopatías cervicales al establecer el diagnóstico, aumenta el riesgo de recidiva ganglionar y conlleva un peor pronóstico^{51,52}. Estaría indicado, en estos casos, la linfadenectomía del compartimento cervical afecto.

En este sentido, en una serie centrada en el estudio de las metástasis ganglionares de los microcarcinomas tiroideos, en su mayoría MPT, la tasa de recidiva en pacientes no sometidos a extirpación ganglionar era del 1,2% y la observada en aquellos con resección profiláctica, era del 2,1%⁵³.

El mayor punto de controversia que existe en la actualidad, es sobre la necesidad de realizar o no la DCC profiláctica, especialmente en los tumores pequeños. Algunos autores^{54,55} se postulan a favor de realizarla, independientemente del tamaño tumoral, basándose en la elevada frecuencia de metástasis ganglionares, su posible impacto en la tasa de recurrencia y supervivencia, la mejora de efectividad de la terapia con radioyodo, y para una mejor estadificación, siempre que sea realizada por cirujanos expertos para no aumentar la morbilidad.

En 2012 se publicó un diseño de estudio⁵⁶ prospectivo multicéntrico y randomizado para intentar solventar dicha controversia y por tanto, que podría ayudar a tomar una postura de consenso. Sin embargo se desestimó su realización, sobre todo porque para obtener resultados significativos sería necesario incluir miles de enfermos y al ser realizado en distintos centros y por distintos profesionales los sesgos podrían verse aumentados.

Disección ganglionar de los compartimentos laterales

La ATA en 2012 declaró que la realización de una disección ganglionar profiláctica del compartimento lateral del cuello en el CDT no está justificada⁵⁷. Sin embargo su realización sigue siendo motivo de discusión. De hecho, estudios más recientes informan de que entre un 8-23% de los pacientes a los que se les ha realizado una disección lateral de cuello profiláctica (niveles III y IV) presentan adenopatías metastásicas⁵⁸.

Barczynski et al., publicaron en 2014 que a los pacientes a los que se les había practicado una tiroidectomía total con disección profiláctica del compartimento central presentaba un 6% de recidiva en los ganglios del compartimento lateral tras 5 años de seguimiento⁵⁹.

Los defensores de la realización de la disección lateral de cuello profiláctica argumentan que ésta permite identificar adenopatías positivas en los niveles III y IV, y por tanto estadiar mejor al 50% de los pacientes con adenopatías metastásicas en el compartimento central, mientras que los detractores dicen que no existe evidencia para indicar que haya una mejora en la supervivencia ni en el mejor control locoregional de la enfermedad⁶⁰.

La BTA²⁷ publica que no existe evidencia científica para recomendar la disección lateral de cuello profiláctica, y que no está clara la ventaja de su realización incluso cuando existen ganglios positivos para metástasis en el compartimento central.

Tampoco otras series que consideran específicamente las metástasis ganglionares, han observado diferencias significativas en las tasas de recidiva entre pacientes sometidos o no a la disección profiláctica del compartimento lateral.

Basándose en los casos en los que se ha realizado dicha disección, se han publicado tasas significativas de metástasis ganglionares en el compartimento central del cuello (60,9%) y en el compartimento latero-cervical (39,5%), no aconsejándose la disección ganglionar profiláctica del compartimento lateral⁴⁸.

Respecto a la linfadenectomía del compartimento lateral todas las guías referidas anteriormente la recomiendan cuando existe evidencia clínica y/o histológica de enfermedad ganglionar en dicho compartimento (niveles IIa-IVb) con preservación al realizarla, del nervio espinal, así como el músculo esternocleidomastoideo y la vena yugular interna, no recomendando, salvo evidencia de afectación, la disección de los niveles I, IIb y Va (Figura 17). Incluso la consideran indicada en el caso del MPT, ya que la presencia de adenopatías latero-cervicales al establecer el diagnóstico de microcarcinoma papilar de tiroides, como se ha comentado, multiplica el riesgo de recidiva ganglionar por 6,2 veces y conlleva un peor pronóstico para el intervalo de supervivencia libre de recidivas en los MPT^{51,61}.

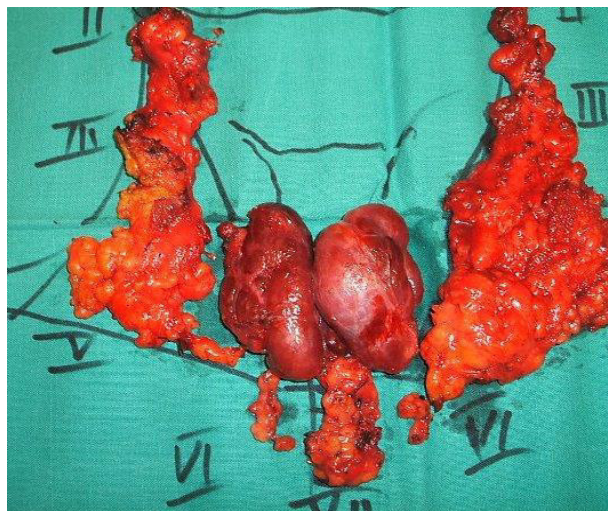


Figura 17. Pieza quirúrgica. Tiroides y tejido linfograso del compartimento central y lateral bilateral.

1.7.1.1.- Micrometástasis ganglionares

Las micrometástasis se definen como los depósitos metastásicos en el ganglio linfático <2mm de diámetro⁶¹. Su tratamiento merece un apartado propio ya que tanto su tratamiento como su significado pronóstico en término de riesgo de recidiva y periodo libre de enfermedad es un tema controvertido.

Qubain et al.⁶², examinaron un total de 2551 ganglios linfáticos en 80 pacientes con diagnóstico de CPT, describiendo la presencia de micrometástasis en el 26% de los pacientes con tumores <1cm, y en el 66% de los pacientes con tumores >1cm.

La incidencia de micrometástasis según series publicadas puede oscilar entre el 15 y el 83 %. Su efecto en el factor pronóstico para recurrencia en el CPT es un tema controvertido, ya que algunos autores aseguran que ante la presencia de micrometástasis, la incidencia de recurrencia es similar a la incidencia en los pacientes sin enfermedad metastásica, y que por tanto no estaría indicada la realización de una cirugía más agresiva.

Cranshaw et al.⁶³, publicaron un 2% de recurrencia en los pacientes con CPT y micrometástasis ganglionares tras tratamiento quirúrgico con y sin disección ganglionar del compartimento central, teniendo por tanto, poca repercusión clínica y consideraron que su tratamiento debe ser la ablación con radioyodo.

Del mismo modo otros autores sugieren que el tratamiento ablativo con ¹³¹I podría ser suficiente para el tratamiento de las micrometástasis⁶⁴.

1.7.1.2.- Complicaciones de la cirugía tiroidea

Gran parte de la controversia sobre la extensión de la cirugía en el CT, se debe a que no está exenta de complicaciones, algunas de ellas con un importante impacto en la calidad de vida de los pacientes. Aunque la realización de la primera tiroidectomía es atribuida a Albucasis hace un milenio atrás, fueron Theodor Billroth y Theodor Kocher, los creadores de la técnica moderna de la tiroidectomía⁶⁵. Desde entonces, este tipo de cirugía ha tenido un creciente perfeccionamiento lo que ha contribuido a una reducción de las complicaciones y a presentar una casi nula mortalidad (1%)⁶⁶, sin embargo la morbilidad sigue siendo un motivo de permanente preocupación para el cirujano.

Algunas de las complicaciones mayores que pueden producirse tras la cirugía son: lesión del nervio recurrente, hipoparatiroidismo transitorio y permanente, hemorragia postoperatoria y lesión del nervio laríngeo superior. Cuando se realiza además una disección lateral modificada podemos añadir lesiones del nervio espinal, hipogloso, rama mandibular del nervio facial y vago entre otros.

Otras complicaciones menores son: seroma, infección de herida quirúrgica y el hipotiroidismo secundario a la cirugía.

Complicaciones mayores:

- Lesión nervio recurrente

La localización más frecuente del nervio laríngeo recurrente es el triángulo limitado por la vaina carotídea, la tráquea, esófago y la arteria tiroidea inferior, siendo esta última, el elemento de referencia principal⁶⁷. La lesión del nervio laríngeo recurrente es la complicación más temida.

Su incidencia puede oscilar entre 0 y 14% y habitualmente el punto más conflictivo y donde más se puede lesionar, es su entrada a la

laringe, ya que en ese lugar se encuentra en íntimo contacto con la glándula⁶⁷.

La lesión unilateral provoca parálisis de la cuerda vocal ipsilateral con la consecuente disfonía manifestada por voz bitonal. La lesión bilateral conduce a la obstrucción de la vía respiratoria por parálisis de ambas cuerdas vocales. Es preciso reconocerla precozmente puesto que se deben poner en marcha de inmediato las medidas encaminadas a asegurar una vía aérea permeable mediante intubación o traqueostomía.

La parálisis de las cuerdas vocales puede ser temporal o permanente. La temporal se resuelve en el curso de 6 a 8 semanas, mientras que en la lesión permanente, la calidad de voz queda deteriorada, pudiendo mejorar gradualmente por compensación laríngea.

La parálisis unilateral definitiva exige un período de adaptación para que la cuerda vocal sana pueda compensar parte de las funciones de la lesionada siendo, indispensable la reeducación de la voz y la rehabilitación foniátrica.

Es importante precisar que las lesiones definitivas de nervio laringeo recurrente son poco frecuentes, y que la mayor parte de las alteraciones de dichos nervios son leves y temporales con estados de disfonía, secundarios a una excesiva manipulación o esqueletización del nervio durante el acto quirúrgico⁶⁸.

Existen situaciones que conllevan un mayor riesgo de lesión del nervio laringeo recurrente, tales como las reintervenciones, ya que implican inflamación, adherencias y fibrosis, que ocultan y/o distorsionan la anatomía habitual de la región cervical⁶⁶.

La mayoría de las publicaciones informan que las lesiones del nervio laríngeo recurrente podrían ser minimizadas si se realizara una tiroidectomía extracapsular, así como identificando, exponiendo y

siguiendo cuidadosamente el trayecto del nervio, procurando evitar una excesiva tracción del mismo⁶⁷.

Si bien es cierto que la tiroidectomía extracapsular, con la búsqueda rutinaria del nervio recurrente, proporcionaría la mejor oportunidad para evitar lesiones intraoperatorias, algunos autores prefieren la tiroidectomía intracapsular sin visualización del nervio⁶⁹.

En los últimos años con la utilización de la neuromonitorización intraoperatoria de los nervios recurrentes (a través de electrodos intramusculares, situados en las cuerdas vocales mediante endoscopia, en la membrana cricotiroidea o en la superficie del tubo endotraqueal) ha ayudado a su identificación y preservación⁷⁰.

- Hipoparatiroidismo

La hipocalcemia postoperatoria sigue siendo la complicación más frecuente tras la tiroidectomía total⁶⁶. La hipocalcemia transitoria habitualmente es consecuencia del trauma quirúrgico sobre las glándulas paratiroides, el cual provoca una insuficiencia paratiroidea temporal, cuya duración debe ser inferior a 6-12 meses.

Ocurre entre el 6,9% y 46% de las tiroidectomías⁷¹.

Se considera hipoparatiroidismo definitivo, cuando la hipocalcemia se mantiene más allá de los 6-12 meses de la intervención y habitualmente es debido a la extirpación inadvertida y/o desvascularización de todas las glándulas paratiroides. Su incidencia puede variar entre el 0,4% y el 33% de las tiroidectomías totales⁷².

Inicialmente la clínica de hipocalcemia puede manifestarse de forma sutil, presentándose como ansiedad, laxitud, letargo, parestesias acrales y circunmolares y entumecimiento. También pueden hacerse manifiestos los signos de Chvosteck y de Trousseau.

La hipocalcemia grave puede cursar con espasmo carpopedal, estridor laríngeo, convulsiones y/o tetania. A largo plazo, en pacientes con hipoparatiroidismo definitivo puede haber calcificaciones de los ganglios basales del cerebro y existe un mayor riesgo de formación de cataratas.

Los factores de riesgo de hipoparatiroidismo postquirúrgico permanente en la cirugía tiroidea son: la extensión de la cirugía, las reintervenciones y la linfadenectomía cervical, la ligadura de la arteria tiroidea inferior en su tronco, el número de paratiroides identificadas y preservadas en el acto operatorio y la experiencia del cirujano^{66,71}.

El conocimiento anatómico de la localización típica y atípica de las glándulas paratiroides, así como su búsqueda sistemática en toda intervención quirúrgica, son factores determinantes para minimizar su iatrogenia.

Las paratiroides son glándulas pequeñas, habitualmente cuatro, dos superiores y dos inferiores. Su diámetro mayor oscila entre 4-6mm. Su peso varía entre 30-40mg cada una, tienen forma elíptica, color amarillo-rojizo o amarillo-marrón y su ubicación es inconstante, lo cual hace relativamente compleja su identificación durante la cirugía. Las paratiroides superiores por lo general, se ubican en la mitad superior del tercio medio de la glándula tiroides (80-90%) y las inferiores en el tercio inferior (70-90%) a un centímetro por debajo o por encima de la arteria tiroidea inferior.

El punto de corte para definir hipocalcemia es de 8mg/dl²⁰. En la valoración precoz de la función paratiroidea resulta una herramienta útil, la medición de niveles séricos de paratohormona, puesto que con resultados superiores 12pg/mL casi siempre la hipocalcemia se asocia a una recuperación espontánea.

El tratamiento de la hipocalcemia si esta es leve, se basa en la toma de calcio oral y vitamina D y en los casos más severos puede ser necesario el uso de calcio intravenoso.

- Hematoma cervical postoperatorio

La incidencia de la hemorragia post-tiroidectomía, puede variar entre un 0,4-4,3%⁷³. Es una complicación severa que puede ocasionar compresión de la tráquea, obstrucción aguda de la vía respiratoria y asfixia, por el escaso espacio y poca distensibilidad de la región cervical.

Una hemorragia postoperatoria no advertida puede ocasionar la muerte en un plazo corto de tiempo.

Se manifiesta por disnea, dolor, sensación de opresión cervical, disfagia, disfonía, estridor y por signos como aumento de volumen cervical, alto débito del drenaje y salida de sangre por la línea de sutura. Esta complicación suele suceder en las primeras 8-12 horas, siendo excepcional pasadas 24 horas de la cirugía⁷³.

Su gravedad obliga al cirujano a realizar una técnica de hemostasia muy cuidadosa para poder prevenirla.

Las lesiones que pueden darse en la disección radical modificada del cuello pueden ser:

- Lesión del nervio vago (X par craneal). Si el nervio vago es lesionado en el cuello, resultará parálisis vocal unilateral, dado que el nervio laríngeo recurrente es parte del vago a ese nivel.

- Lesión del nervio espinal accesorio (XI par). Clínicamente da lugar a la aparición de una parálisis de los músculos inervados por dicho nervio, siendo más llamativa a nivel del músculo trapecio, el más importante estabilizador de la escápula, lo que se traduce en dolor, impotencia funcional para la elevación y abducción del hombro por encima de 90° y la presencia de una escápula alada.

- Lesión del nervio frénico. El daño del nervio frénico resulta en una elevación unilateral del diafragma y posible compromiso de la función respiratoria.

- Lesión del nervio hipogloso (XII par). Una rara lesión de este nervio lleva a la disfunción de la lengua y desviación de la misma hacia el lado afectado.

- Lesión del plexo simpático. Ubicado posteriormente a la vaina carotídea, la lesión de esta estructura produce el síndrome de Claude-Bernard-Horner.

- Lesión de la rama mandibular marginal del facial (VII par). Mientras que el daño de este nervio debería ser casi siempre excluido por la extensión de la disección en el CPT, su curso anatómico profundo por debajo del nivel de la mandíbula debería ser tenido en cuenta. Su lesión causa una caída estéticamente severa del ángulo de la boca, asociado con babeo.

- Lesión del plexo braquial. Debido a su localización profunda y su curso entre los músculos escalenos anterior y medio, la lesión de estos nervios es extremadamente rara, pero podría ser grave, dependiendo de los nervios específicamente afectados.

- Lesión del plexo cervical cutáneo. Su preservación mantendrá la sensibilidad del tórax superior y lateral.

- Lesión de los grandes vasos cervicales. La laceración o la rotura de la arteria carótida se asocia habitualmente con radioterapia previa o reoperaciones con marcada cicatrización.

Puede provocar un accidente cerebrovascular o la muerte, así como bradicardia significativa durante la disección alrededor del bulbo carotídeo en la bifurcación.

La lesión de la vena yugular interna generalmente puede ser reparada mediante sutura vascular. La vena puede ser sacrificada unilateralmente sin graves consecuencias.

- La lesión del conducto torácico puede ser remediada con ligadura sin complicación en los adultos. Sin embargo, una fístula quilosa persistente de gran volumen puede ser un problema. Una fístula linfática de bajo volumen se vuelve evidente entre el segundo y cuarto día de postoperatorio, pero frecuentemente se cierra en los siguientes días. El tratamiento de inicio es conservador a base de drenaje, octreótido y manejo nutricional específico con una dieta baja en grasa suplementadas con triglicéridos de cadena media, nutrición enteral o nutrición parenteral total. Troncos linfáticos similares pero menos prominentes pueden ser encontrados justo lateralmente a la base de la vena yugular interna derecha y deben ser manejados de manera similar a la del conducto torácico.

Complicaciones menores:

- Lesión del nervio laríngeo superior

La consecuencia de la lesión del nervio laríngeo superior en algún tipo de pacientes es seria, fundamentalmente en algunos profesionales como profesores, locutores y cantantes entre otros.

La rama externa de este nervio, inerva al músculo cricotiroideo, cuya función es la aducción de las cuerdas vocales, y por tanto, su lesión se manifiesta por un cambio de la voz, debilidad y fatiga vocal⁶⁶.

Para minimizar el riesgo de lesión se recomienda traccionar el polo superior del tiroides lateralmente, abrir el espacio entre el polo superior y la vía aérea y ligar los vasos del pedículo superior lo más cercano a la glándula, intentando previamente la identificación del nervio⁷⁴.

- Seroma

Un aumento de volumen fluctuante en la herida operatoria, habitualmente detectado durante el cuarto a quinto día del postoperatorio, evidencia la presencia de una acumulación de suero o seroma en el lecho quirúrgico. Estas colecciones son poco frecuentes debido al uso generalizado de drenajes y si son mínimos, puede observarse y esperar su reabsorción espontánea⁶⁶.

Los de mayor cuantía se manejan con punciones aspirativas, con estricta asepsia, siendo poco habitual la necesidad de drenaje a través de la herida quirúrgica, para su evacuación.

- Infección de herida quirúrgica

La infección cervical post-tiroidectomía es una situación infrecuente por tratarse de una cirugía limpia. Su incidencia oscila entre menos del 1 al 2% de los casos⁶⁶. Puede manifestarse como celulitis o como absceso.

En el primer caso se expresa por eritema, aumento de calor local y de la sensibilidad de la piel que rodea la cervicotomía. Un absceso superficial se diagnostica por fluctuación y sensibilidad del área quirúrgica y en uno profundo puede agregarse fiebre, dolor, leucocitosis y taquicardia.

La celulitis se trata con antibióticos que tengan buena cobertura frente a gram-positivos (estafilococos y estreptococos).

El absceso debe ser tratado mediante drenaje y uso de antibióticos de amplio espectro, como la cefuroxima, clindamicina o la ampicilina/sulbactam, mientras se obtiene el resultado del cultivo. No se aconseja la profilaxis antibiótica salvo en pacientes con condiciones especiales como aquellos con valvulopatías cardíacas, inmunodeficiencia y diabetes mellitus severa⁶⁶.

- Hipotiroidismo

El hipotiroidismo es una condición esperable y no se considera una complicación tras la tiroidectomía total. La hormonoterapia de sustitución o de supresión de la TSH logra con relativa facilidad, mantener o llevar al paciente al eutiroidismo, evitando la sintomatología que conlleva el estado hipotiroideo⁷⁵.

1.7.2.- Tratamiento con radioyodo

La ablación con ¹³¹I hace referencia a la destrucción del tejido residual macroscópicamente normal o del remanente tiroideo después de que se realiza la tiroidectomía total o casi total en el cáncer diferenciado de tiroides.

Su finalidad además de destruir el carcinoma residual microscópico y facilitar el seguimiento de los pacientes, es la detección temprana de las recurrencias o de la enfermedad metastásica.

Este hecho se consigue, mediante la medición de tiroglobulina en suero y el rastreo corporal total con ¹³¹I.

Según un protocolo para el tratamiento del nódulo tiroideo y cáncer de tiroides⁷⁶ publicado en 2010, para la realización correcta de la ablación de restos tiroideos con ¹³¹I, es preciso realizar una estimulación adecuada con TSH (tirotropina) endógena o exógena, y para conseguirla se dispone de dos métodos de preparación:

1) Retirada del tratamiento con L-T4 (levotiroxina), durante un total de 3 o 4 semanas, que puede sustituirse por T3 (triyodotironina) durante 3 semanas y retirada posterior durante 2 semanas.

2) Administración de TSHrh (TSH recombinante humana) (Thyrogens, Genzyme Transgenics Corp, Cambridge, MA, EE.UU.) manteniendo la L-T4.

La concentración plasmática de TSH que se deberá alcanzar en cualquier caso, se ha establecido empíricamente en una concentración superior a 30mU/l. Cuanto más elevada sea la TSH con más eficacia captarán el radioyodo las células de tiroides que puedan quedar en el organismo del paciente. Cuando se use TSHrh, el paciente recibirá una dosis intramuscular de 0,9mg, 2 días seguidos y la dosis de ^{131}I , 24 h después.

El RCT (rastreo corporal total) con ^{131}I , diagnóstico previo puede evitarse y ser sustituido por el RCT tras tratamiento, realizado entre 4 y 7 días después de la administración de la dosis terapéutica de ^{131}I . El RCT con ^{131}I diagnóstico antes de la ablación únicamente se realizará cuando no se conozca la extensión real de la tiroidectomía, utilizando ^{123}I (1 ó 3mCi) o ^{131}I con poca actividad (1 ó 2mCi) para reducir la disminución de la captación de ^{131}I por las células residuales o metastásicas.

En la Tabla 25 se detalla la dosis de ^{131}I , aconsejada por la BTA, según la estratificación del riesgo²⁷.

Riesgo	Estadio TNM	Edad	Tamaño	N	M	Observaciones	Dosis ¹³¹ I en mCi
Muy bajo	I	Cualquiera	1cm* unifocal	0	M0	Con resección quirúrgica completa, sin microinvasión capsular o vascular, ni a tejidos peritiroideos o ganglios. De estirpe no agresiva y sin metástasis a distancia. Sin historia familiar de cáncer papilar ni personal de radiación en cuello	NR**
Bajo	I o II	Cualquiera	>1 y ≤4 o multifocal	0	M0	Con resección quirúrgica completa, sin microinvasión capsular o vascular, ni a tejidos peritiroideos o ganglios. De estirpe no agresiva y sin metástasis a distancia	30-100***
Alto	I o II	<45	>4cm o cualquier tamaño con invasión extratiroidea mínima a tejidos peritiroideos o invasión vascular o de estirpe agresiva****	0 1a	M0	Resección quirúrgica incompleta con o sin metástasis al compartimento VI y sin metástasis a distancia	100-150
			>4cm o cualquier tamaño con invasión extratiroidea más allá de la cápsula (laringe, tráquea, esófago o nervio laríngeo recurrente)	1a 1b	M0 M1	Resección quirúrgica incompleta con metástasis ganglionares o sin metástasis a distancia	100-200
	III	>45	>4cm o cualquier tamaño con invasión extratiroidea mínima a tejidos peritiroideos o invasión vascular o de estirpe agresiva***	0 1a	M0	Resección quirúrgica incompleta, con o sin metástasis al compartimento VI y sin metástasis a distancia	100 -150
	IVA IVB IVC	>45	>4cm o cualquier tamaño con invasión extratiroidea más allá de la cápsula (laringe, tráquea, esófago o nervio laríngeo recurrente)	0 1a 1b	M0 M1	Resección quirúrgica incompleta, con o sin metástasis ganglionares o a distancia	100-200

Tabla 25. Estratificación del cáncer diferenciado de tiroides por grupo de riesgo y dosis ablativa²⁷.

* Carcinoma papilar o folicular mínimamente invasivo. ** No recomendado. Una dosis baja de ¹³¹I puede facilitar el seguimiento a largo plazo. *** La tendencia actual es emplear la dosis de 75 a 100 mCi porque se logran porcentajes más altos de ablación exitosa. **** Carcinoma papilar de células altas, columnar, esclerosante difuso, insular difuso o pobremente diferenciado.

Previamente al tratamiento con radioyodo el paciente debe seguir una dieta baja en yodo, durante 3 o 4 semanas, sin fármacos ni contrastes yodados (estos deben evitarse durante 4 o 5 meses).

La ablación se consigue con dosis fijas de 3,7GBq (100mCi), sin embargo la dosis administrada puede oscilar entre 1,1 y 2,9GBq (30 y 80mCi), especialmente en pacientes de bajo riesgo. Se deberá evitar el embarazo utilizando un sistema anticonceptivo eficaz durante el año siguiente a la administración de una dosis terapéutica de ^{131}I . El embarazo es una contraindicación absoluta para dicho tratamiento.

No se indicará tratamiento ablativo con ^{131}I tras la cirugía en los casos de muy bajo riesgo. Siempre se indicará administrar tratamiento ablativo con ^{131}I con dosis elevadas del isótopo igual o superior a 3,7 GBq (100mCi) en los siguientes casos:

1. Metástasis.
2. Resección tumoral incompleta.
3. Resección tumoral completa pero con riesgo elevado de recurrencia o muerte (estadios T3 o T4) o invasión ganglionar.

La indicación de tratamiento ablativo con ^{131}I se recomendará para pacientes seleccionados con tumores entre 1 y 4cm de tamaño, a dosis elevadas o bajas 100 ó 30mCi (3,7 o 1,1GBq):

1. Cuando se haya documentado adenopatías metastásicas u otros factores de riesgo.
2. Cuando la combinación de edad, tamaño tumoral, estadificación de las adenopatías y características histológicas de malignidad predigan mayor riesgo de recurrencia.

Las recomendaciones para la ablación del remanente son variables entre las distintas organizaciones. La mayor controversia es en relación con el uso de ^{131}I en pacientes con bajo riesgo⁷⁷.

En el Consenso Europeo de cáncer de tiroides⁴⁵ se señala con respecto a la ablación con ¹³¹I:

1. La ablación post-quirúrgica de focos microscópicos posiblemente disminuye la frecuencia de recurrencia y la mortalidad.

2. La ablación del tejido tiroideo residual normal con ¹³¹I facilita la detección temprana de las recurrencias mediante la cuantificación de tiroglobulina y la realización del rastreo corporal (RCT) con ¹³¹I.

3. Una dosis alta de ¹³¹I facilita la realización del rastreo corporal, 3 a 5 días después de su administración, y permite revelar áreas tumorales no diagnosticadas previamente.

Las indicaciones para la ablación con ¹³¹I las individualizan de acuerdo a tres grupos:

Grupo de muy bajo riesgo: pacientes con microcarcinoma unifocal, sin extensión más allá de la cápsula del tiroides y sin metástasis a ganglios linfáticos. Consenso: no existe beneficio por lo que no hay indicación de tratamiento con ¹³¹I.

Grupo de alto riesgo: pacientes con enfermedad persistente o con alto riesgo de persistencia o recurrencia. Consenso: la administración de ¹³¹I reduce la frecuencia de recurrencias y probablemente prolonga la supervivencia, así como permite la detección temprana de enfermedad persistente. Se indica una dosis alta después de retirar el tratamiento supresivo.

Grupo de bajo riesgo: incluye el resto de los pacientes. No hay consenso. Los beneficios del tratamiento con radioyodo en este grupo es motivo de controversia. Todavía hay dudas sobre si el ¹³¹I debe administrarse a todos los pacientes o sólo a pacientes seleccionados.

Muchos clínicos indican ablación en este contexto cuando no se tiene certeza de que la tiroidectomía haya sido completa.

Por otra parte, en las guías de la ATA²⁶ se señala que los objetivos de la ablación del remanente son destruir el tejido tiroideo residual, para disminuir el riesgo de recurrencias locoregionales y facilitar la vigilancia a largo plazo con rastreos corporales y/o medición de tiroglobulina bajo estimulación con TSH.

La ATA también recomienda la ablación en pacientes con enfermedad en estadios III y IV (AJCC/IUCC 7ª edición)³⁹, en todos los pacientes en estadio II de 45 años o mayores y en pacientes seleccionados en estadio I, especialmente con enfermedad multifocal, metástasis ganglionares, invasión vascular o extratiroidea y/o histologías más agresivas.

Así mismo, en la guía de la BTA sobre el manejo de cáncer tiroideo se recomienda la ablación con ¹³¹I en la mayoría de los pacientes con un tumor $\geq 1\text{cm}$ ²⁷.

El tratamiento con ¹³¹I no está exento de complicaciones, a continuación se detallan las más frecuentes⁷⁸:

- Enfermedad por radiación: caracterizada por cefalea, náuseas y ocasionalmente vómitos, ocurre con relativa frecuencia⁷⁸ en los pacientes que reciben dosis altas de ¹³¹I. Los síntomas se inician en un promedio de 8 horas después del tratamiento y ceden en 24 a 36 horas. El tratamiento es el uso de antieméticos y analgésicos.

- Sialoadenitis aguda y crónica: La inflamación y disfunción de las glándulas salivares ocurre entre el 10%-30% de los pacientes cuando alcanzan una dosis acumulada de 200mCi. Se caracteriza por dolor e inflamación de las glándulas que se inicia como término medio a los 6 días después del tratamiento y puede durar hasta 2 años.

Pueden verse afectadas tanto la glándula parótida y como las submandibulares. Una adecuada hidratación así como el uso de sialogogos o estimuladores de la saliva disminuye el riesgo de la sialoadenitis.

- Depresión de la médula ósea: La depresión transitoria de la médula ósea se presenta dentro de las primeras 6 semanas de la dosis de ^{131}I y está relacionada a la dosis administrada. La depresión crónica de la médula ósea se asocia con la dosis total acumulada. Una dosis $<500\text{mCi}$ se asocia con depresión medular en un 1%, con una dosis de 500-1000mCi en el 1,3% y con una dosis $>1000\text{mCi}$ existe depresión medular en el 28,6% de los casos⁷⁹.

- Fibrosis pulmonar: Cuando se tratan las metástasis pulmonares, se puede desarrollar neumonitis si la actividad corporal retenida del ^{131}I a las 48 horas es entre 70-80mCi⁷⁹.

- Efectos gonadales: El tratamiento con ^{131}I se asocia con una elevación de gonadotrofinas, lo que refleja una disminución temporal en la función ovárica que generalmente se resuelven dentro del primer año⁸⁰.

- Neoplasia secundaria: La leucemia u otros tumores se dan por debajo del 1%. El período de latencia para la aparición de nuevos tumores puede superar los 5 años, sobre todo con actividades acumuladas de radioyodo elevadas. No se ha descrito el desarrollo de una segunda neoplasia tras la administración de una única dosis ablativa⁷⁸. Una vez finalizado el tratamiento con radioyodo debe comenzarse el tratamiento hormonal sustitutivo y supresivo de la TSH.

1.7.3.- Tratamiento supresor con hormona tiroidea

La TSH estimula la proliferación de células foliculares y neoplásicas que constituyen el cáncer diferenciado de tiroides. Una parte del tratamiento del CPT se basa en este hecho, proponiendo la terapia supresiva de TSH⁸¹. Inicialmente, la dosis de L-T4 será la necesaria para conseguir una concentración plasmática de TSH igual o inferior a 0,1mU/l.

La TSH debe determinarse a los 3 meses del inicio del tratamiento.

La supresión de la TSH (igual o inferior a 0,1mU/l) es obligatoria en cualquier paciente con evidencia de enfermedad persistente (incluyendo Tg detectable sin evidencia de enfermedad). Esta supresión deberá mantenerse en pacientes con riesgo elevado al menos durante 5 años. En los pacientes de bajo riesgo, y tras confirmarse la curación, la dosis de L-T4 deberá descenderse a la necesaria para conseguir concentraciones de TSH entre 0,5 y 1mU/l⁷⁶. Existe un acuerdo unánime entre la ATA²⁶, AACE⁴⁷, ETA⁴⁵ y la Asociación Británica de Tiroides²⁷, sobre las concentraciones de TSH que deben mantener los pacientes tratados por cáncer diferenciado de tiroides.

Considerando los grupos de riesgo anteriormente descritos los niveles de TSH deberán permanecer en las siguientes concentraciones:

Grupo de alto riesgo: si existe persistencia de la enfermedad la TSH se mantendrá <0,1mU/L en forma indefinida. Si el paciente se encuentra libre de enfermedad, la TSH se conservará entre 0,1 y 0,5mU/L al menos durante 5 a 10 años.

Grupo de bajo riesgo y muy bajo riesgo: en los primeros meses la TSH deberá permanecer entre 0,1 y 0,5mU/L y si el paciente se encuentra libre de enfermedad la TSH se mantendrá entre 0,3 y 2mU/L.

1.7.4.- Otros tratamientos

a) Radioterapia externa

En presencia de enfermedad residual macroscópica después de la cirugía, la radioterapia externa (RE) permite aumentar el tiempo libre de recurrencias locoregionales, buscando mejorar la calidad de vida y/o aumentar la esperanza de vida de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides.

Puede formar como parte del tratamiento inicial, para el control de la enfermedad recurrente o como tratamiento paliativo en la enfermedad metastásica, a pesar de que las evidencias de la utilidad de la radioterapia externa en el cáncer diferenciado de tiroides son en su mayoría retrospectivas⁸².

Varios estudios evalúan los efectos de la RE sobre la enfermedad recurrente local en los pacientes sometidos de forma rutinaria a la terapia ablativa con ¹³¹I. En este sentido, Jeanny Kwon et al.⁸², publicaron un 87,2% de pacientes con buen control de la enfermedad con un seguimiento medio de 74 meses, similar a los datos aportados por Chow et al.⁸³, con un 84% de pacientes con buen control local de la enfermedad. Kim et al.⁸⁴, también refirieron un mejor control tras la radioterapia externa, aunque sin aumento de la supervivencia.

Según la guía de la BTA²⁷, la indicación del tratamiento adyuvante con RE es para aquellos pacientes con alto riesgo de enfermedad recurrente o de progresión de la enfermedad, así ante:

a) Evidencia de invasión tumoral en la cirugía con enfermedad residual macroscópica.

b) Tumor residual o recurrente cuando el radioyodo o la cirugía es inefectiva.

No se indica la RE como primer tratamiento salvo que sea con intención paliativa.

La dosificación es también motivo de controversia, algunos estudios⁸⁵ refieren una buena respuesta local con dosis >50Gy.

La dosis total será de 60Gy en el cuello y mediastino superior. Se administrará en 30 sesiones repartidas en 5 por semana. Cuando haya focos residuales importantes debe iniciarse con 5 ó 10Gy.

b) Quimioterapia

La quimioterapia citotóxica no es un tratamiento habitual en el CPT. Su uso estaría restringido a pacientes con enfermedad progresiva e incontrolable con cirugía, ¹³¹I u otros tratamientos. La respuesta, tanto con un sólo fármaco como la doxorrubicina o con la combinación de doxorrubicina y cisplatino es parcial, transitoria y sin que se haya observado una mejoría en la supervivencia⁷⁶.

Debido a la limitada respuesta al tratamiento con diferentes esquemas de quimioterapia, se ha comenzado a investigar el efecto de nuevos agentes farmacológicos que actúan en las vías de iniciación y progresión del cáncer diferenciado de tiroides, así como en los receptores de la tirosincinasa que se sobreexpresan en las células neoplásicas. Entre estos fármacos se encuentran los inhibidores de la tirosincinasa como el sorafenib, que tiene un efecto citostático, el difosfato de motesanib o el axitinib.

En 2015 se publicó un estudio randomizado y a doble ciego comparando el tratamiento con lenvatinib (inhibidor de los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular 1, 2 y 3), frente a un placebo en pacientes con enfermedad en progresión por CPT, pero que eran refractarios al tratamiento con ¹³¹I, mejorando la supervivencia en 18,3 meses⁸⁶.

Los tratamientos moleculares, como los inhibidores de la tirosinasa, los agentes antiangiogénicos, los inmunomoduladores y la terapia génica, están siendo estudiados en ensayos clínicos y son en este momento, una esperanza en los casos de carcinomas avanzados tanto del epitelio folicular como medulares⁷⁶.

1.8.- Seguimiento

Los objetivos del seguimiento son mantener un adecuado tratamiento con levotiroxina y detectar tempranamente la existencia de enfermedad persistente o recidiva. Durante el seguimiento, el 5-20% de los pacientes desarrolla recidivas locales o regionales y el 5-10% metástasis a distancia⁸⁷, preferentemente en los primeros 5 años, pero también a más largo plazo, por ello el control de estos pacientes ha de ser continuado durante toda su vida, teniendo en cuenta además que el diagnóstico temprano es de suma importancia para la supervivencia.

Las guías europeas y americana^{26,27,45} recomiendan estratificar a los pacientes según el riesgo tras el tratamiento (cirugía con/sin ablación con ¹³¹I), y en función del riesgo indican las pautas a seguir en el seguimiento de cada paciente.

-Los pacientes con respuesta excelente, no requieren supresión con TSH y deben ser vigilados a los 6 meses y posteriormente cada año.

-Los pacientes con respuesta intermedia o incompleta, precisan de un seguimiento más frecuente según las necesidades individuales de cada paciente.

Los métodos de seguimiento utilizados clásicamente son la exploración física, la ecografía cervical, los rastreos corporales con radioyodo (¹³¹I) y la determinación de tiroglobulina⁸⁸.

1) Exploración física: La inspección y palpación de la región cervical puede evidenciar la aparición de masas o adenopatías que sugieran la posibilidad de recidiva, y nos indica la necesidad de realizar otras pruebas complementarias. Por sí sola la exploración física tiene poca sensibilidad⁷⁶.

2) Tiroglobulina: La tiroglobulina (Tg) es una glicoproteína compuesta por dos subunidades idénticas, producida exclusivamente por las células foliculares del tiroides. En consecuencia resulta un excelente marcador de la presencia de tejido tiroideo residual o neoplásico, por lo que un nivel elevado o en aumento sérico de la misma, sería sospechoso de recidiva tumoral.

La Tg sérica es el marcador más sensible para la detección de recidiva⁸⁹ en el CPT, especialmente cuando se ha realizado tiroidectomía total y ablación con ¹³¹I.

La determinación debe realizarse con inmunoanálisis⁸⁹ referenciado frente a la preparación CRM-457. La variabilidad debida a la diferente especificidad de los anticuerpos de medida, hace que los resultados puedan ser diferentes, por lo que debe tenerse en cuenta si la medición se realiza por diferentes laboratorios. La sensibilidad funcional debe ser lo menor posible (al menos inferior a 1ng/mL)⁹⁰.

La determinación de tiroglobulina sérica puede llevarse a cabo con estimulación de la TSH (utilizando TSHrh o con supresión de L-T4) o sin estimulación, y debe valorarse en conjunto con la determinación de anticuerpos anti-tiroglobulina (antiTg), ya que su presencia puede subestimar la concentración real de Tg sérica. Es imprescindible también una descripción breve del método de determinación de Tg (marca y tipo de inmunoanálisis) que indique cómo puede verse afectada la concentración de Tg obtenida en el caso de que existan anticuerpos antiTg en la muestra.

La sensibilidad de la Tg es mucho menor cuando se evalúa con valores de TSH normales o frenados, y aunque con el tratamiento supresor el 98% de los pacientes considerados en remisión completa tiene valores de Tg indetectables, prácticamente todos los pacientes con metástasis a distancia tienen valores de Tg elevados.

Sin embargo, se describe hasta un 20% de pacientes con metástasis ganglionares que tienen valores de Tg normales. Al discontinuar la terapia con levotiroxina se incrementan, a pesar de lo cual persisten indetectables en un 5% de pacientes con metástasis ganglionares⁹¹. Por eso además de efectuar controles de Tg en tratamiento supresor, se precisa realizarlos de forma periódica en situación de TSH elevada⁸⁸.

Los anticuerpos antiTg disminuyen y desaparecen en pacientes en remisión, en 2 ó 3 años. Su persistencia o reaparición puede ser considerada como un indicador de enfermedad. Debemos tener en cuenta, como se ha comentado, los niveles de anticuerpos antiTg ya que si están elevados, puede variar los niveles de Tg sérica, generalmente hacia la infraestimación, por lo que se invalida su valor⁸⁸.

Tras la cirugía y la ablación con ¹³¹I las concentraciones de Tg deben ser indetectables. Los escasos falsos negativos de Tg tras estimulación con TSH suelen ser debidos a adenopatías pequeñas que pueden demostrarse con la ecografía cervical.

La Tg puede detectarse elevada durante varios meses tras la ablación y no debe ser determinada antes de 3 meses del tratamiento inicial. Por otro lado, la desaparición de los anticuerpos antiTg, previamente presentes durante el seguimiento, puede ser considerada como sugestiva de remisión⁷⁷.

3) Ecografía cervical: La ecografía cervical se utilizará para el estudio de las áreas ganglionares cervicales y del lecho tiroideo; puede detectar adenopatías de 2 a 3mm.

Cuando las adenopatías sean de 5mm o más, la especificidad de la exploración diagnóstica mejora si se practica PAAF guiada por ecografía con citología y estudio de Tg en el aspirado⁹².

Se aconseja realizar la PAAF intraganglionar para la determinación de Tg en ganglios >8mm en el compartimento central y >10mm en el compartimento lateral⁸⁹.

Cualquier adenopatía >5mm, debe tenerse en cuenta y explorarse periódicamente mediante ecografía⁷⁷.

La ecografía es más rigurosa que la TAC en el diagnóstico de la recidiva del CPT⁸⁹.

4) Rastreo corporal con radioyodo: Se administra entre 74 y 370MBq (de 2 a 10mCi) de ¹³¹I y el RCT se llevará a cabo 2 ó 3 días más tarde. El RCT tras dosis elevadas (superiores a 30mCi) de ¹³¹I muestra mayor sensibilidad⁷⁷.

En pacientes de bajo riesgo se considera que la ablación con ¹³¹I ha sido eficaz, si la concentración de Tg tras estímulo con TSH es indetectable en ausencia de anticuerpos antiTg.

En casos de riesgo elevado y en otros pacientes, podrá utilizarse también como criterio de curación un RCT negativo al año o posteriormente⁷⁷.

5) Tomografía axial computerizada y PET-CT con ¹⁸F-FDG:

La tomografía axial computerizada (TAC) sin medio de contraste yodado tiene una mayor sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo que la radiografía de tórax para la detección de metástasis pulmonares.

La radiografía de tórax convencional sólo permite detectar alrededor del 20% de los casos con metástasis mientras que la TAC tiene una precisión diagnóstica para la identificación de ganglios metastásicos del 75%, la cual es menor que la del ultrasonido del cuello⁹³.

La tomografía por emisión de positrones (PET) mide dicha emisión de positrones de un tejido. Para ello se utiliza un isótopo radiactivo que emite positrones, combinado químicamente con una molécula metabólicamente activa.

Tras ser administrada a un sujeto vivo, generalmente por vía intravenosa, se concentra en el tejido que interesa, transcurrido un lapso breve de tiempo; entonces se procede a medir la radiactividad generada mediante una gammacámara diseñada para PET (cámara PET dedicada).

El radiofármaco más utilizado en la PET para el CDT, es el análogo de la glucosa FDG (2-[¹⁸F] fluoro-2-desoxi-D-glucosa), que permite obtener imágenes gracias a su papel en el metabolismo glucolítico de las células tumorales⁷⁷.

La realización de una tomografía por emisión de positrones con ¹⁸FDG (18F-fluoro desoxiglucosa) ha permitido evaluar con mayor precisión a los pacientes en los cuales no se identifica la presencia de recurrencia mediante un rastreo gammagráfico con ¹³¹I con Tg elevada⁹³.

La captación elevada de ¹⁸FDG por un tejido tiroideo neoplásico tiene un significado pronóstico desfavorable al ser indicativa de desdiferenciación tumoral. La sensibilidad de la exploración mejora en pacientes con concentraciones altas de Tg y tras estímulo mediante TSH⁷⁷.

En definitiva, el manejo terapéutico del CDT está enfocado por la mayoría de los clínicos hacia la tiroidectomía total y el tratamiento ablativo con ^{131}I de los restos tiroideos y posibles metástasis, aunque como ya hemos visto, algunos autores postulan la tiroidectomía parcial como tratamiento de ciertos subtipos de CDT, especialmente los microcarcinomas papilares.

Según algunos autores, con la cirugía, seguida de una dosis ablativa de ^{131}I se consigue la curación en el 80% de los casos de CDT, pero aproximadamente un 20% presenta recidiva tumoral, que en un 10% de los casos se localiza en la región cervical (lecho tiroideo o ganglios cervicales) y en otro 10%, lo hace a distancia^{27,77,94}.

El seguimiento de estos casos no curados se realiza habitualmente con determinaciones seriadas de tiroglobulina (Tg) sérica y gammagrafías con ^{131}I .

Muchos pacientes con CDT evolucionan de forma favorable y la negativización de Tg sérica y las gammagrafías con ^{131}I permiten establecer su curación, no obstante hay una serie de situaciones que complican el seguimiento^{95,96} como son:

a) Pacientes que tienen Tg detectable, sin que exista captación de ^{131}I ni siquiera a dosis terapéuticas.

b) Pacientes que tienen ocasionalmente Tg detectable estando libres de enfermedad.

c) Pacientes que tienen Tg indetectable y, sin embargo, tienen enfermedad metastásica.

En todos estos casos es importante intentar detectar la localización del tejido metastásico, porque ello condicionará la actitud terapéutica.

La primera situación es la más frecuente en la práctica clínica (un 13% de los casos de CDT) y la que mayores problemas crea a los endocrinólogos, ya que la gammagrafía con ^{131}I no consigue detectar las recidivas tumorales entre un 50-80% de los pacientes con carcinoma papilar y en un 64-67% de los pacientes con carcinoma folicular⁹⁷, ya sea por la escasa captación del ^{131}I o por su pequeño tamaño.

Cuando la Tg es $\geq 2\text{ng/mL}$ y las gammagrafías con ^{131}I son negativas, las técnicas radiológicas de ecografía, TAC y RM tienen un valor limitado en su especificidad para localizar recidivas, especialmente si ha habido cambios anatómicos secundarios a la cirugía, que a menudo no permiten distinguir las metástasis linfáticas cervicales de las adenopatías cervicales inespecíficas o del tejido cicatricial de la recidiva local tumoral.

En estas situaciones se han probado otros isótopos tratando de identificar el tejido tiroideo neoplásico.

Tal es el caso del cloruro de talio-201 (^{201}Tl), Tecnecio99-sestamibi ($^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$), 99-Tcm-tetrofosmina ($^{99\text{m}}\text{Tc-TTF}$), citrato de galio-67 (^{67}Ga) o indio-111-octreótido; pero las experiencias referidas en la bibliografía con todos ellos revelan en general una sensibilidad y una especificidad bajas⁹³.

Sin embargo, la PET-CT con $^{18}\text{F-FDG}$ sí parece desempeñar un importante papel en estas situaciones. Khan et al.⁹⁸, publicaron, en mayo de 2003, una revisión sobre el papel de la PET-CT $^{18}\text{F-FDG}$ -PET en la recidiva del CDT, donde se recogieron entre otros aspectos, la sensibilidad y la especificidad para detectar recidivas de CDT en los principales estudios publicados hasta esa fecha^{93,99}. Estos datos, con algunas modificaciones, se exponen en la Tabla 26.

Autores/año	Nº pacientes	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Niveles Tg
Muros et al, 2000	10	60		↑
Frilling et al, 2000	13	84,6		↑
Alnafisi et al, 2000	11	100		↑
Helal et al, 2001	37	76		↑
Frilling et al, 2001	24	94,6	25	↑
Yeo et al, 2001	22	80	83	↑
Schluter et al, 2001	64	69,4	41,7	↑
Plotkin et al, 2002	35	92	80	↑ en 13 pacientes y ↓ en 4

Tabla 26. Resultados de varios estudios que evalúan la utilidad de la FDG-PET para detectar recidivas o metástasis del carcinoma diferenciado de tiroides. Modificado de Domínguez-Escribano et al⁹³.

La Asociación Española de Cáncer de Tiroides aprobó un protocolo, para el seguimiento de los pacientes con CDT, que ha sido revisado en 2012 por el Grupo de Trabajo de Cáncer Diferenciado de Tiroides de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN)³.

Dicho protocolo aconseja:

Pacientes con CDT de bajo riesgo a los que no se les ha realizado tratamiento ablativo con ^{131}I :

- Control bioquímico:

1. A los 3 meses: solicitando niveles en sangre de L-T4 y TSH. El objetivo es alcanzar unas concentraciones de TSH de 0,3-2mU/L bajo tratamiento hormonal sustitutivo. En los pacientes de bajo riesgo es suficiente mantener este nivel en el rango de la normalidad (0,1-0,5mU/L) o en su límite inferior, independientemente de si se les ha realizado o no ablación.
2. A los 6-12 meses: determinando Tg, Ac antiTg, L-T4 y TSH, bajo tratamiento sustitutivo.
3. Posteriormente, control de la terapia hormonal sustitutiva y determinaciones periódicas de Tg sérica. Deben evaluarse aumentos progresivos.

- Pruebas de imagen:

La ecografía cervical es la herramienta principal en la vigilancia y seguimiento, dada su alta sensibilidad en la detección de metástasis linfáticas. Inicialmente, se realiza cada 6-12 meses, aunque no está claramente definida la frecuencia y duración del seguimiento.

Resto de pacientes tras el tratamiento ablativo con ^{131}I :

- Pruebas bioquímicas:

1. Control bioquímico a los 3 meses: con la determinación de L-T4 y TSH. Los niveles de TSH en pacientes de riesgo moderado o alto debe mantenerse inferior a 0,1mU/L.

2. Control bioquímico a los 6-12 meses: medición en sangre de Tg, Ac antiTg, L-T4 y TSH, bajo tratamiento sustitutivo.

A los 12 meses es recomendable realizar determinación de Tg tras estímulo con TSHrh para verificar la ausencia de enfermedad.

- Pruebas de imagen:

1. La ecografía cervical es la herramienta principal en la vigilancia y seguimiento.

2. Tradicionalmente se ha aceptado la realización de un RCT con ^{131}I para evaluar la eficacia de la ablación junto a la determinación de Tg y ecografía.

En la actualidad, se considera que puede tener utilidad en el seguimiento de pacientes con riesgo intermedio o alto de tener enfermedad persistente.

En el caso de pacientes con un perfil de riesgo alto hay que hacer las pruebas más a menudo y durante más tiempo. Las determinaciones de Tg y la realización de ecografía cervical deben mantenerse a lo largo de la vida.

1.9.- Tratamiento de la recurrencia o enfermedad metastásica

El tratamiento electivo para las recurrencias locoregionales que se diagnostican durante el seguimiento es quirúrgico, mediante la disección del compartimento ganglionar cervical afecto. Tras el tratamiento quirúrgico debe realizarse la terapia ablativa con ^{131}I .

Las metástasis a distancia requieren habitualmente otras pruebas de imagen como TC, RM o tomografía por emisión de positrones (PET).

Cuando sea factible, se deben extirpar con tratamiento quirúrgico y posteriormente, o como alternativa, administrar tratamiento con ^{131}I en altas dosis (200mCi).

Se repetirá la dosis en 6-12 meses hasta conseguir la negativización de la Tg y del RCT postratamiento⁹⁶. Cuando la extirpación no sea completa, se planteará el tratamiento con radioterapia externa⁷⁶.

Ante la presencia de metástasis pulmonares, si captasen ^{131}I , el tratamiento consistirá en la administración de ^{131}I tras retirada de la L-T4. La dosis a administrar serán entre 100 y 200mCi (3,7 y 7,4GBq) de ^{131}I o mayores; se administrarán cada 4 u 8 meses al menos durante los primeros 2 años y después con intervalos más largos. La respuesta se valorará con TC, RCT y la determinación de Tg. Las metástasis óseas se tratarán mediante una combinación de cirugía y ^{131}I y también radioterapia externa como tratamiento resolutivo o paliativo para control del dolor⁷⁶.

La ATA en 2015 publica una serie de consideraciones a tener en cuenta en el tratamiento de la enfermedad recurrente del CPT⁸⁹, aspectos que se detallan en la Tabla 27.

Variables	Seguimiento activo	Cirugía
Tamaño ganglios linfáticos <10mm(compartimento lateral)	≤8mm (compartimento central) ≥10mm (compartimento lateral)	>8mm (compartimento central)
Crecimiento de los ganglios en pruebas de imagen	(<3-5mm/año)	(>3-5mm/año)
Parálisis de una cuerda vocal con adenopatía próxima a la cuerda vocal contralateral	Observación sin el ganglio está estable	Cirugía si el ganglio crece
Metástasis a distancia (no adenopatías)	Enf. metastásica progresiva de estructuras vitales	Metástasis estables con compromiso
Comorbilidades para la cirugía	Si	No
Invasión próxima a estructuras vitales	No	Si
Buen pronóstico a largo plazo	No	Si
Pacientes que desean cirugía	No	Si
Enfermedad de pueda detectarse intraoperatoriamente	No	Si
Captante de radioyodo	Si	No (excepto si se indica cirugía)
FDG-PET positivo	No	Si
Histología agresiva	No	Si
Extensión extratiroidea en el tumor primario	No	Si
T>4cm o adenopatías positivas	No	Si
Extensión extraganglionar en el tumor primario	No	Si
Estudio molecular sugestivo de agresividad	No	Si
Recurrencia en compartimentos ya intervenidos	No	Si

Tabla 27. Variables a tener en cuenta para decidir el mejor tratamiento en la enfermedad recurrente o persistente en el CDT⁸⁹.

2.- SISTEMA LINFÁTICO: CONCEPTO Y DESARROLLO HISTÓRICO

2.1.- Conceptos anatómicos y función

El sistema linfático es un conjunto de estructuras y órganos distribuidos en todo el organismo y que sirven para establecer los mecanismos de defensa o inmunidad, entendidos como la capacidad para reconocer y eliminar el material extraño o no propio.

Las estructuras anatómicas linfáticas y de la microcirculación que forman parte del sistema linfático son:

1) Capilares sanguíneos: los capilares arteriales y venosos llevan a cabo el intercambio de nutrientes y oxígeno.

2) Espacio intersticial: está constituido por los espacios extravascular y extracelular, y entre sus funciones destaca el mantener la composición de los líquidos intercelulares y la sustancia fundamental celular, además de transportar y procesar los productos químicos desechados, eliminar las células mutantes y destruir las bacterias y virus, así como las partículas inorgánicas que penetran en el espacio intercelular.

3) Linfáticos iniciales: también llamado capilar linfático, está en estrecha relación con los capilares sanguíneos constituyendo lo que se denomina "microcosmos circulatorio" (Figura 18).

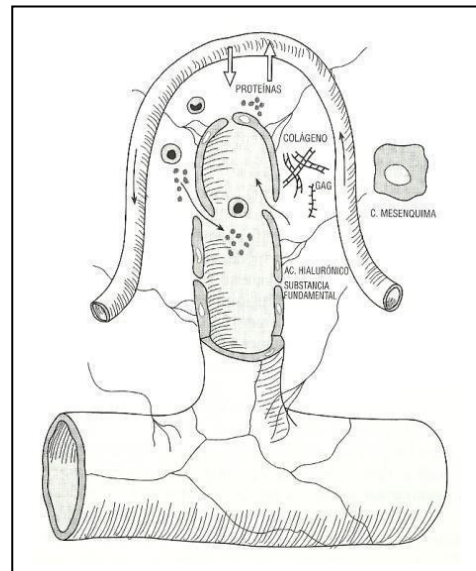


Figura 18. Microcosmos circulatorio.

4) Colectores linfáticos: el drenaje linfático procedente de los linfáticos iniciales es recibido por los colectores prenodales que finalizan a nivel del hilio de los ganglios linfáticos (Figura 19), a partir de los cuales surgen los colectores linfáticos postnodales.

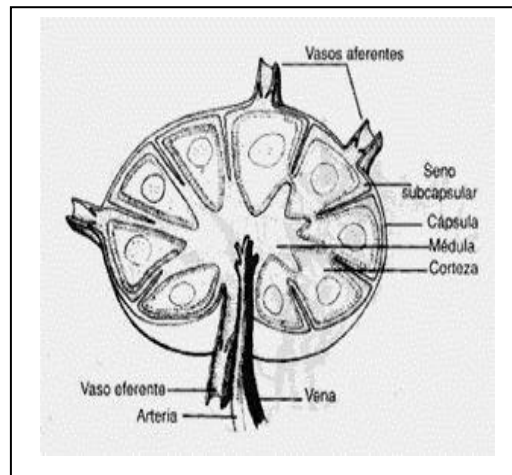


Figura 19. Estructura del ganglio linfático.

Todos los linfáticos atraviesan por lo menos un grupo de ganglios. Cada vaso prenodal se divide antes de penetrar a través de la cápsula, en el llamado seno subcapsular del nódulo.

Desde allí la linfa circula en sentido central por los sinusoides corticales y medulares, para salir nuevamente por los vasos eferentes del ganglio (colectores postnodales).

Los sinusoides del ganglio linfático están recubiertos por endotelio simple y situados entre los agregados de linfocitos que forman los folículos linfoides y cordones medulares. Dentro de los sinusoides hay fibras reticulares y macrófagos, que forman una barrera con gran poder de filtración y fagocitosis.

5) Troncos linfáticos: se forman de la confluencia de los colectores postnodales y son los vasos que drenan las grandes regiones del cuerpo.

6) Conductos linfáticos: existen dos conductos linfáticos principales, el conducto torácico derecho que es inconstante y el conducto torácico.

Este último lleva toda la linfa del cuerpo, excepto la de la región superior derecha del mismo hacia el sistema sanguíneo. El conducto torácico se forma en la pared posterior del abdomen, por la unión de los troncos intestinales, intercostales descendentes y lumbares ascendentes, que se juntan a una dilatación inicial llamada cisterna de Pecquet; pasa luego por el tórax y llega a la raíz del cuello para finalizar en el ángulo venoso yugulo-subclavio izquierdo (Figura 20).

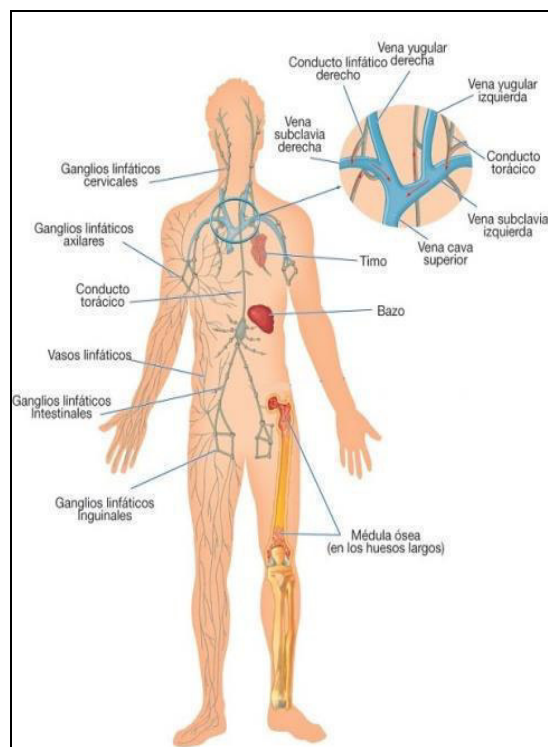


Figura 20. Sistema Linfático.

Los vasos linfáticos forman una red cuyos nudos son los ganglios linfáticos. Por su interior circula la linfa, producto de la actividad del sistema linfático. La circulación de la linfa, que es muy lenta si la comparamos con la sanguínea, es unidireccional y acíclica, es decir, recoge los detritus celulares y las grandes moléculas "sueltas" del tercer espacio por todo el organismo y las vierte en la circulación venosa a través del llamado conducto torácico.

Conforme la linfa entra en un ganglio linfático es escrutada por los glóbulos blancos que destruyen los microorganismos extraños (si los hubiera) y contribuyen a la formación de anticuerpos (si estuvieran presentes los antígenos correspondientes).

Los ganglios linfáticos son más numerosos en las partes más centrales del organismo. Su presencia se pone de manifiesto fácilmente en partes accesibles al examen físico directo en zonas como axilas, ingles, cuello, cara y huecos supraclaviculares. Los vasos y ganglios linfáticos se disponen muchas veces acompañando a los grandes troncos arteriales y venosos.

El sistema linfático complementa las funciones del sistema vascular sanguíneo mediante la recolección del líquido intersticial por los capilares linfáticos, para reincorporarlo a la circulación sanguínea a través de los conductos linfáticos colectores. De esta manera, el sistema linfático regula el balance de los líquidos tisulares y facilita el transporte de proteínas intersticiales; además en el intestino, es el responsable de la absorción de las grasas en forma de quilo.

La linfa en su recorrido a través de estos vasos es filtrada por los ganglios linfáticos, donde los macrófagos y células presentadoras de antígenos dan inicio a la respuesta inmune específica.

2.2.- Desarrollo histórico

El desarrollo histórico¹⁰⁰ del sistema linfático se inicia desde la época de Hipócrates hacia el año 460 a.C. Parece que Hipócrates tuvo conocimiento del sistema linfático tanto en hombres como en animales, ya que se le atribuye una descripción de sangre blanca y de vasos que transportaban líquidos incoloros. Aristóteles (384-322 a. C) describió unas "fibras" cuya estructura quedaba localizada entre los nervios y las venas, llenas de líquido claro, que denominó "sanies".

Posteriormente Claudio Galeno (131-201) ratificó los postulados de Hipócrates. Para él, los vasos localizados en el mesenterio eran venas. Éstas eran las que absorberían las materias nutritivas que a continuación se vehiculizaban hacia el hígado y posteriormente señaló como en estas venas del mesenterio había pequeñas glándulas por las que pasaba la sangre.

En Europa los progresos de la medicina y los conocimientos tras la época de oro greco-romana, se vieron interrumpidos con la caída del imperio romano.

Desde el siglo VIII hasta el XIII, los avances en las investigaciones se centraron en países más orientales.

El médico árabe más célebre fue Ibn Sina, más conocido como Avicena, que basándose en los escritos de Hipócrates y Galeno, dejó conocimientos avanzados en el ámbito de la circulación en relación con el sistema absorbente de los intestinos.

La mayoría de los especialistas de la historia de la medicina parecen conferir al siglo XVII el verdadero descubrimiento de los vasos linfáticos, aunque existen textos anteriores como los de Carlos Estienne (1504-1564) donde describe las vísceras abdominales y su vascularización, así como las venas y las arterias, denominadas "lácteas" y que denominó venas primarias.

Este autor afirmó que gracias a ellas el quilo que provenía del estómago se desplazaba hasta embocar al hígado.

Bartolomeo Eustaquio (1520-1574), anatomista afincado en Roma, fue uno de los primeros en observar el canal torácico, utilizando la técnica de inyección de los vasos por insuflación de aire. Lo denominó "vena alba thoracis" que estaba llena de un humor acuoso.

Gaspar Aselli (1581-1626) ha sido considerado como el descubridor del sistema linfático.

En disecciones animales evidenció vasos que cubrían los intestinos llenos de líquido blanco y los denominó "venas lácteas" aunque no llegó al final del trayecto de los vasos que acababa de descubrir. Pensó que convergían hacia grandes glándulas que denominó erróneamente páncreas, sin poder hallar el sentido circulatorio que utilizaba el quilo.

Vesling y Francias Glison (1597-1677) identificaron las válvulas de los linfáticos que se deslizaban entre el hígado y el páncreas para posteriormente alcanzar el conducto torácico. El sentido de la circulación linfática está a punto de describirse, siendo Jean Pecquet (1622-1674) quien acabaría unos años después las propuestas descritas por estos dos autores. Con Pecquet la teoría de Galeno se desmoronó, ya que demostró que los quilíferos no convergían hacia el hígado, sino que alcanzaban la red venosa sin pasar por el hígado. En 1652 Thomas Bartholin dio nombre a los vasos linfáticos en el hombre. A partir de esta fecha y una vez reconocidos como tales, los vasos linfáticos comenzaron realmente a estudiarse. En 1761, el anatomista inglés, Alexandre Monro, confirmó la descripción de las válvulas iniciándose la cartografía del sistema linfático, que se llevó a cabo gracias a las inyecciones de mercurio de los vasos linfáticos iniciado por Antonie Nuck en 1692.

El XVIII fue época clave en la adquisición de los datos anatómicos macroscópicos, nódulos y colectores linfáticos.

John Sheldon en 1784, describió la estructura de las membranas de los colectores linfáticos y de los quilíferos. Paolo Mascagni (1752-1815) fue el anatomista que más influencia tuvo en el mundo de la anatomía linfática. Se dice de él que descubrió y describió más de la mitad de los elementos anatómicos linfáticos, no pudiendo afirmarse lo mismo sobre su explicación de la función, ya que cometió muchos errores de interpretación.

El siglo XIX constituyó el periodo del perfeccionamiento de los conocimientos anatómicos y de las descripciones que comenzara un siglo antes Mascagni. El origen del sistema linfático quedó determinado, igual que la zona del mismo donde se produce la absorción.

Los trabajos de Vincentz Fohmann publicados en 1832 y 1833 permitieron el progreso de la anatomía del sistema, profundizando más allá de los vasos explorados hasta el momento.

Fohmann describiría una técnica de aplicación intravascular linfática que le permitiría administrar mercurio incluso a la red cutánea, describiendo la falta de válvulas en la misma. En 1863, Von Recklinghausen demostró que existía continuidad entre el sistema linfático y sanguíneo. Sappey en 1874 realizó una obra anatómica extraordinariamente importante abriendo la puerta a la investigación en fisiología y en patología, posibilitando así que en 1896, Starling demostrara que el exceso de filtración que no era reabsorbido por el capilar vascular determinaba la carga linfática.

El siglo XX representa la época del perfeccionamiento de los conocimientos sobre fisiología y el momento en el que se describe la fisiopatología.

Cecil Drinker y Madeleine Field en 1930 evidenciaron que los vasos linfáticos son mucho más activos cuando la permeabilidad capilar aumenta y describieron que las variaciones de presión y el movimiento tienen un papel importante en la reabsorción y afirmaron que el destino de los elementos extraños es ser captados y evacuados por el sistema linfático.

En 1949, Rusznyak, Földi y Szado llevaron a cabo importantes aportaciones y su libro publicado en 1960 "Lymphatics and lymph circulation", sigue siendo considerado un pilar básico en la linfología experimental.

Zöltzer estudió la captación y la transferencia de elementos del medio intersticial hacia el sistema linfático, y así lo publicaría en la revista *Lymphology* en 2003.

A Mislin se le debe la demostración de la unidad funcional del colector linfático, dando nombre al espacio englobado entre dos válvulas: linfangión.

En la actualidad la genética empieza a tomar un papel importante en el sistema linfático. El papel de los factores de crecimiento endotelial vascular está en vías de determinación en la linfangiogénesis, siendo una posible vía de investigación en oncología gracias al estudio de la inhibición de los citados factores en la vascularización tumoral.

2.3.- Linfangiogénesis en el cáncer y en la diseminación metastásica

La relación entre el sistema linfático y el cáncer se inició en 1700 cuando LeDran observó que en el cáncer de mama la supervivencia era menor cuando los ganglios linfáticos regionales estaban invadidos por el tumor que cuando la neoplasia estaba localizada¹⁰¹.

Entre 1829 y 1856 se propusieron varias teorías sobre las metástasis. Récaimer y Von Helmsbach-Meckel reconocieron que el medio de transporte en el cáncer es a través del sistema linfático¹⁰². Todo ello llevó a que Halsted en 1889 diseñara una técnica quirúrgica en el cáncer de mama que incluiría la disección de los ganglios axilares, al observar la presencia de voluminosos ganglios en dicha localización en las pacientes afectas de dicha enfermedad¹⁰³, mejorando la supervivencia, aunque con un aumento importante de la morbilidad.

A finales de los 50, con la aparición de la linfografía, se mejoró la localización de las metástasis ganglionares regionales en los tumores sólidos¹⁰². Posteriormente a través del examen microscópico, fue posible visualizar la invasión de las células malignas a los vasos linfáticos peritumorales que en ocasiones formaban microtrombos.

Las técnicas biomoleculares permitieron encontrar marcadores específicos de vasos sanguíneos y linfáticos pudiendo realizar estudios que definieron su papel en la carcinogénesis¹⁰⁴.

Los vasos linfáticos forman una red unidireccional de capilares, tubos precolectores y tubos colectores. Desde el punto de vista estructural, los capilares linfáticos poseen una membrana basal incompleta, no están recubiertos por pericitos y sus células endoteliales se adhieren al colágeno intersticial por filamentos de anclaje, constituidos por fibras elásticas.

El incremento de la presión intersticial condiciona la apertura de las uniones intercelulares, permitiendo el paso de la linfa¹⁰⁵.

Después de recoger la linfa, la transportan a los vasos precolectores que se localizan en las capas profundas de la dermis y se caracterizan por presentar válvulas, membrana basal incompleta y células de músculo liso dentro de su estructura.

Una vez que entran al tejido subcutáneo, su arquitectura se vuelve más compleja, de tal forma que se incrementa el número de válvulas y de células de músculo liso, su pared se hace más gruesa y adquieren una membrana basal continua. Estos ductos son los llamados "tubos colectores" que transportan la linfa a los ganglios linfáticos.

Los conductos aferentes de los ganglios linfáticos se dividen en sinusoides corticales, antes de pasar por debajo de la cápsula del ganglio; la linfa transportada en ellos, pasa a través de un filtro celular reticuloendotelial. Los antígenos son procesados por las células presentadoras de antígenos y mostrados a los linfocitos que se encuentran en estos órganos, disparándose de esta manera la respuesta inmune.

La linfa continúa a través de sinusoides medulares a la región hilar del ganglio linfático, para después pasar a los conductos eferentes y finalmente a través del conducto torácico, vertida a la circulación venosa¹⁰⁶.

Se ha demostrado que los factores secretados por las células neoplásicas activan o atraen a las células endoteliales linfáticas, promoviéndose la interacción entre ambos tipos celulares, lo que facilita la entrada de las células tumorales a los vasos linfáticos. Diversos trabajos indican que estas interacciones están mediadas por factores de crecimiento, quimiocinas, moléculas de la matriz extracelular y moléculas de adhesión¹⁰⁷.

Con el descubrimiento de los marcadores linfáticos se está intentando establecer la importancia diagnóstica de los vasos linfáticos. Existen diferentes marcadores como el VEGFR3, PROX1 o la podoplanina, pero ninguno de ellos es específico del tejido linfático. El más empleado es la proteína LYVE1 (lymphatic vessel endotelial hyaluronan receptor-1).

Se cree que está implicada en la diseminación de células tumorales a los ganglios linfáticos¹⁰⁸. Los principales marcadores y factores de crecimiento se describen en la Tabla 28.

Marcadores moleculares y factores de crecimiento	
LYVE-1	(Lymphatic vessel hyaluronan receptor -1), ubicado en la membrana de las células, receptor del ácido hialurónico, un glucosaminoglucano presente en la matriz extracelular.
Podoplanina	Una glicoproteína tipo mucina reconocida por el anticuerpo D2-40
Prox-1	Gen homeobox que codifica un factor de transcripción clave en el desarrollo linfático cuya expresión continua es necesaria para mantener el linaje
VEGFR-3	Expresado predominantemente en las células endoteliales linfáticas, receptor de los factores solubles que promueven el crecimiento de vasos linfáticos
VEGF-C/D	(Vascular endothelial growth factor C y D, respectivamente) que actúan a través de la unión con VEGFR-3 y también con VEGFR-2.

Tabla 28. Marcadores moleculares y factores de crecimiento implicados en la linfangiogenesis.

La linfangiogenesis en el proceso de carcinogenesis parece ser indicadora de progresión y mal pronóstico, si bien no se ha conseguido aún definir si la metástasis es dependiente de la formación e invasión de los vasos linfáticos nuevos (linfangiogenesis tumoral), o si es el tumor el que rodea a los vasos linfáticos normales durante la diseminación tumoral.

Las células inflamatorias del sistema inmune son la fuente principal de factores de crecimiento y citoquinas liberadas al microambiente celular; la exposición crónica a estas moléculas puede inducir la invasión de células neoplásicas, angiogenesis y linfangiogenesis⁶⁴.

En este sentido las técnicas de inmunohistoquímica y los avances en histología se han utilizado para conocer la participación de los vasos linfáticos en la diseminación tumoral.

Todavía no hay consenso sobre el significado de los linfáticos intratumorales y peritumorales y se precisa conocer cuáles son los efectores de la linfangiogénesis para poderlos inhibir específicamente¹⁰⁹.

El desarrollo de la patología quirúrgica y las nuevas técnicas quirúrgicas han permitido extraer los ganglios linfáticos en tumores sólidos (ganglios inguinales en melanomas de extremidades inferiores o ganglios cervicales en tumores de cabeza y cuello) al observar ganglios regionales aumentados de tamaño para su posterior estudio, pudiendo determinar el número, nivel y etapa de afectación ganglionar. Estos datos clínicos y morfológicos han hecho pensar que la detección precoz de los ganglios afectados y su resección, podría detener la consecuente diseminación.

2.4 Drenaje linfático de la glándula tiroides.

El drenaje linfático de la glándula tiroides presenta ciertas peculiaridades que lo diferencian del drenaje linfático convencional de otros órganos.

Este hecho es debido a varios factores, siendo el principal la presencia de una red perifolicular de vasos linfáticos con múltiples anastomosis (Figura 21).

Esta situación condiciona que la linfa de la glándula tiroides pueda fluir hacia los diferentes territorios ganglionares linfáticos peritiroideos, homolaterales e incluso contralaterales, y hacia la red submucosa endotraqueal.

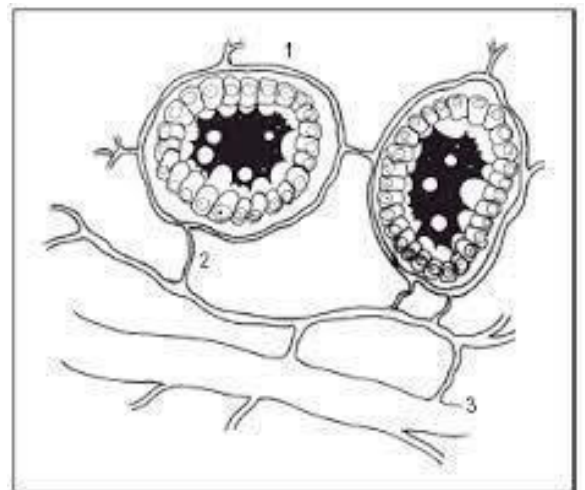


Figura 21. Distribución perifolicular de los vasos linfáticos tiroideos y sus anastomosis. 1. Vasos linfáticos perifoliculares; 2. Colectores foliculares; 3. Colectores regionales⁶⁴.

La presencia de obstrucción linfática tumoral y la ausencia de una red ganglionar peritiroidea claramente definida pueden hacer que el drenaje linfático de la glándula tiroides sufra modificaciones en su dirección habitual y alcance regiones cervicales alejadas de la lesión inicial⁶⁴. La linfa originada en la glándula tiroides fluye en varias direcciones según se puede apreciar en la Figura 22, siguiendo:

-Un eje longitudinal en dirección craneal o caudal, la zona central de la glándula.

-Un eje transversal en dirección mediolateral, las partes laterales.

-Un eje sagital, siguiendo una dirección anteroposterior o posteroanterior, las partes anterior y posterior de la glándula.

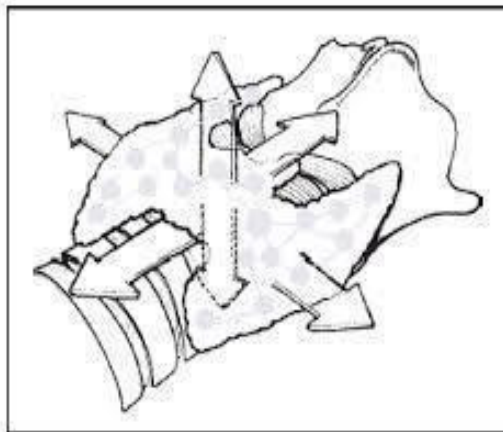


Figura 22. Vías de drenaje de la glándula tiroides⁶⁴.

Acorde a la descripción clásica de Chevrel¹¹⁰, las rutas linfáticas de la glándula tiroides, se pueden esquematizar como sigue:

a) Colectores medianos supraístmicos

a.1) Grupo medial. Frecuentemente representado por el ganglio délfico. Desde éste se originan las vías linfáticas que desembocan en el grupo ganglionar superior de la cadena yugular interna.

a.2) Grupo lateral. Corresponde a vías de drenaje que desembocan también en el grupo superior de la cadena yugular interna. Se ha descrito que estas vías siguen un trayecto entre los músculos esternocleidohioideo y esternotiroideo, desembocando ocasionalmente en el grupo medio de la cadena yugular interna.

b) Colectores medianos infraístmicos

Se originan del borde inferior del istmo tiroideo, son satélites de las venas tiroideas medias y desembocan en los ganglios pretraqueales. Estas vías de drenaje aparecen de forma constante, pero varían el nivel de drenaje, que se puede producir en ganglios pretraqueales cercanos al borde inferior de la glándula tiroides, en el espesor del timo e incluso en la región de confluencia de los troncos venosos braquiocefálicos.

Frecuentemente, tienen conexiones hacia las cadenas cervicales transversas. Existen diversas vías anastomóticas que conectan ambas regiones medianas mediante colectores verticales.

c) Colectores laterales

Se trata de colectores transversos satélites de la vena tiroidea media y de la arteria tiroidea inferior.

c.1) Colectores de la vena tiroidea media

Muy constantes, se originan de las partes laterales de la glándula tiroides, en la zona de la vena tiroidea media y desembocan a los ganglios del grupo medio de la cadena yugular interna.

c.2) Colectores de la arteria tiroidea inferior

Proceden de las partes laterales de los polos inferiores de la glándula, son satélites de la arteria tiroidea inferior y siguen su trayecto hasta los ganglios de la cadena cervical transversa o hacia el grupo inferior de la cadena yugular interna.

d) Colectores posteroinferiores

Prácticamente siempre presentes, desembocan en los ganglios laterotraqueales y forman la clásica cadena recurrential que se continúa hacia la profundidad del mediastino con los ganglios paratraqueales. En ocasiones tienen anastomosis con el grupo pretraqueal.

e) Colectores posterosuperiores

De las partes laterales de los polos superiores se originan los colectores linfáticos que se dirigen hacia el espacio retrofaríngeo para desembocar en los ganglios linfáticos prevertebrales. Aparecen con una frecuencia del 20%.

2.5.- Sistema linfático cervical. Clasificación

La región de la cabeza y cuello contiene el 30% de todos los ganglios linfáticos del cuerpo (Figura 23).

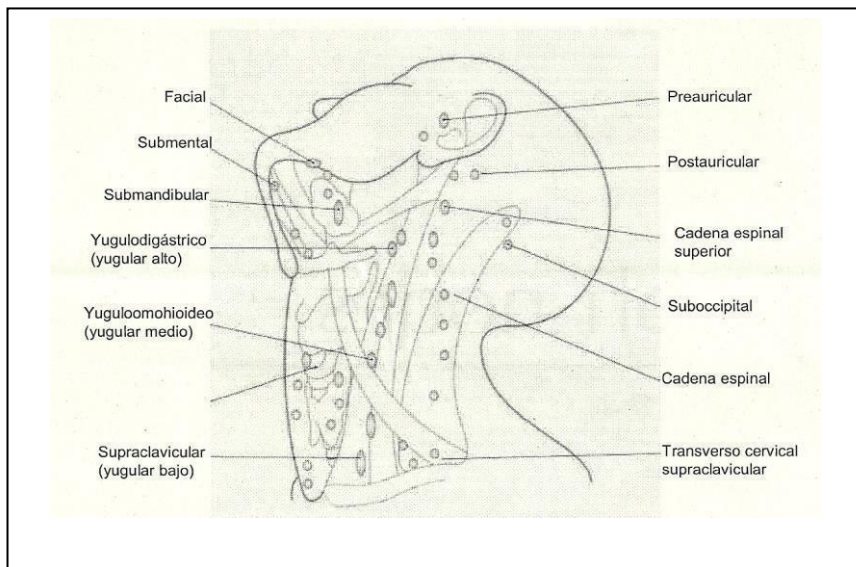


Figura 23. Grupos ganglionares linfáticos cervicales regionales. Tomado del protocolo de cáncer de cabeza y cuello. Hospital Universitario Reina Sofía. Subcomisión Clínica de Cáncer de Cabeza y Cuello.

Desde el Siglo XIX y durante muchos años la terminología utilizada para definir estos ganglios cervicales ha sido muy variable.

Igualmente la variabilidad de las distintas técnicas quirúrgicas existentes respecto a la disección ganglionar cervical, fue definitivo para comprender la necesidad de utilizar una terminología común. En este sentido cabe destacar la contribución que George Crile¹¹¹ aportó en 1906, con la descripción de la disección radical de cuello que incluía la resección en bloque de los niveles I-V junto al nervio espinal accesorio, la vena yugular interna y el músculo ECM. En esta técnica, se persigue la disección de los espacios anterior y lateral del cuello para la eliminación de un tumor de origen primario de cabeza y cuello, o para evitar la diseminación cervical de aquellos originados a distancia pero con drenaje hacia los ganglios situados en dichos espacios. Fue Hayes Martin¹¹¹ del Hospital Memorial de Nueva York quien en 1944, popularizó su realización de forma rutinaria. Debido a la alta morbilidad que conlleva esta técnica, durante décadas se han ido diseñando disecciones ganglionares selectivas o modificadas con el fin de realizar una extirpación ganglionar terapéutica sin sacrificar estructuras importantes del cuello.

Así en 1960, Osvaldo Suárez describió la técnica de disección ganglionar cervical funcional, que consistía en la extirpación de los ganglios cervicales, tal y como había descrito Crile, pero respetando estructuras nobles como el nervio espinal accesorio, el músculo esternocleidomastoideo y la vena yugular interna¹¹². Por tal motivo al progresar en el conocimiento y sus relaciones en cuanto a la diseminación tumoral y con el fin de establecer protocolos de manejo quirúrgico en los tumores localizados en la cabeza y cuello, se han propuesto varias formas de esquematizar la compleja anatomía de dichos linfáticos por las diferentes escuelas clásicas de anatomía.

Estos grupos ganglionares se definieron para poder predecir, de acuerdo al drenaje linfático, el lugar de la metástasis en un determinado tipo de cáncer.

Es por ello que la sistematización de los ganglios permite conocer la diseminación anatómica natural de la enfermedad y establecer el fundamento de las diversas disecciones del cuello. La nomenclatura ha sido estandarizada y se han podido documentar los patrones de diseminación de los cánceres desde las diferentes localizaciones primarias de cabeza y cuello hacia los ganglios cervicales¹¹³.

Desde la descripción clásica de Parier y Cuneo¹¹⁴ ha existido una evolución en la forma de clasificación de los ganglios linfáticos del cuello que ha hecho que en la actualidad existan cuatro sistemas¹¹⁵:

1. Clasificación en cuatro compartimentos

Dralle et al.¹¹⁶ publicaron en 1994, una clasificación que divide al cuello y al mediastino en cuatro compartimentos diferentes, clasificación recomendada por la Asociación Alemana de Cirujanos endocrinos y aceptada por muchos países europeos¹¹⁷.

Esta clasificación comprende el compartimento I (central, que se extiende desde el hueso hioides hasta el tronco braquiocefálico y entre ambas carótidas comunes) que se divide en Ia (derecho) y Ib (izquierdo). El compartimento lateral derecho se denomina II, el lateral izquierdo III y el compartimento infrabraquiocefálico IVa (derecho) y IVb (izquierdo) tal como se aprecia en la Figura 24.

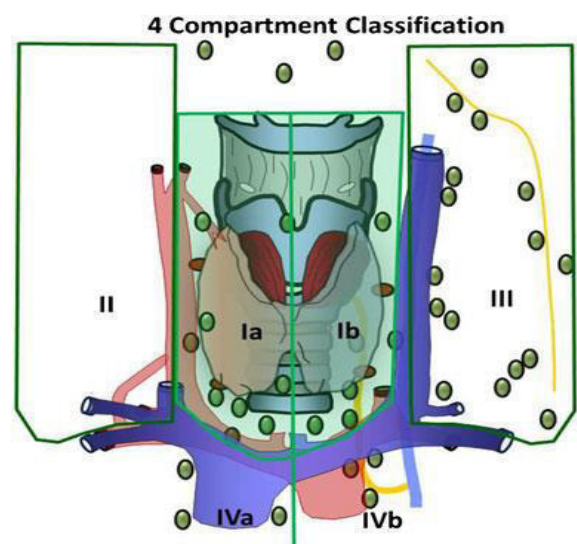


Figura 24. Representación esquemática de los límites de los compartimentos cervicales según la clasificación por compartimentos¹¹⁵.

2. Clasificación de la Sociedad Americana de Cabeza y Cuello

La Asociación Americana de Tiroides (ATA) publicó en 2009 una clasificación de consenso respecto a la terminología del compartimento cervical central¹¹⁸ y en 2012 del compartimento cervical lateral⁵⁷, basándose en la clasificación realizada por Robbins¹¹⁹ y que a su vez fue revisada en 2002¹²⁰ y 2008¹²¹.

La clasificación de Robbins se basaba en el patrón de diseminación metastásica de los carcinomas orofaríngeos de células escamosas. En la actualidad la clasificación de la Sociedad Americana de Cabeza y Cuello es la más utilizada y describe 6 niveles diferentes incluyendo un nivel VII que no pertenece a la región anatómica del cuello propiamente dicha ya que se localiza en el mediastino anterosuperior (Figura 25).

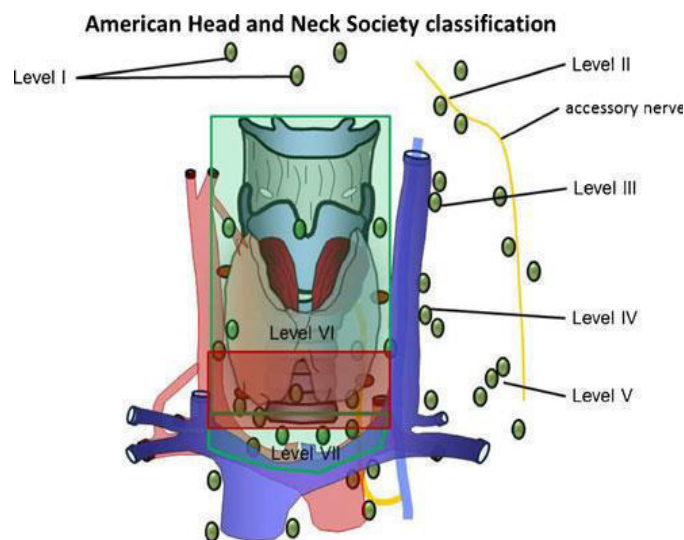


Figura 25. Sistema de clasificación de la Sociedad Americana de Cabeza y cuello¹¹⁵.

Dicha clasificación describe los siete niveles ganglionares según sus límites anatómicos e incluye en cada uno de ellos un determinado grupo ganglionar, tal y como se refleja en la Figura 26.

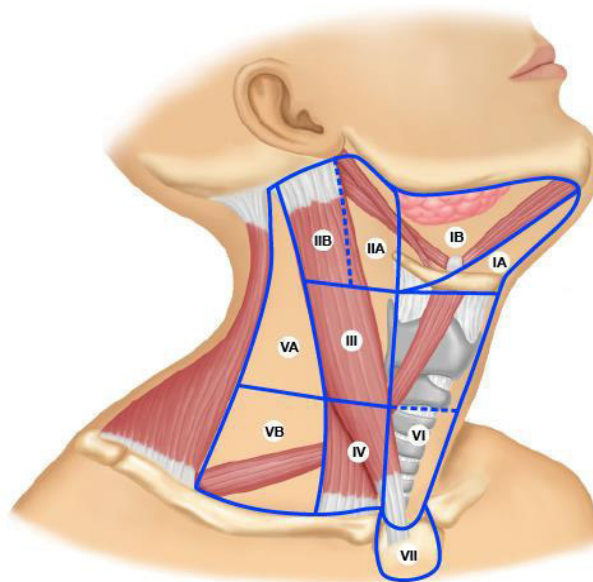


Figura 26. Grupos ganglionares en cada nivel cervical: I submentoniano y submandibular, II-IV cadena yugular, V triángulo posterior, VI central, VII mediastínico.

Nivel I o submentonianos y submandibulares:

Este grupo se divide en Ia y Ib. El nivel Ia está limitado por el vientre anterior del músculo digástrico y el hioides. Incluye a los ganglios submentonianos. El nivel Ib se localiza entre el vientre anterior y posterior del músculo digástrico. En su interior se encuentran los ganglios submandibulares y la glándula submandibular. Sus áreas de drenaje son el labio, cavidad bucal y pirámide nasal.

Nivel II o yugulares internos superiores:

Se extiende desde el hueso hioides o de la bifurcación carotídea por abajo hasta la base del cráneo por arriba. El límite anterior lo constituye el borde posterior de la glándula submandibular y el posterior el borde posterior del ECM. Incluye el grupo ganglionar yugulo-digástrico y tercio superior de la yugular interna y los ganglios periespinales.

Nivel III o yugulares internos medios:

Se extiende desde el bulbo carotídeo o el hioides por arriba hasta la unión del músculo omohioideo con la vena yugular interna o la membrana cricotiroidea (arco del cricoides) y desde el borde posterior o lateral del ECM hasta el borde lateral del esterno-hioideo. Incluye los ganglios yugulares medios localizados entre la bifurcación carotídea y el músculo omohioideo, y el borde posterior del ECM. Sus áreas de drenajes son la laringe, faringe, tiroides y cavidad oral.

Nivel IV o yugulares internos inferiores.

Se extienden desde el músculo omohioideo o desde el arco cricoideo por arriba hasta la clavícula y desde el borde posterior del ECM hasta el borde lateral del músculo esternohioideo. Son laterales a la carótida. Incluye el grupo ganglionar yugular inferior.

Su territorio de drenaje abarca: laringe, orofaringe e hipofaringe, tiroides, órganos torácicos y abdómino-pelvianos. El borde anterior de los niveles II, III y IV viene determinado por el músculo esterno-hioideo.

Nivel V o triángulo posterior.

El límite posterior lo forma el músculo trapecio, el inferior la clavícula, el anterior lo constituye el borde posterior del ECM y se extiende desde la base del cráneo hasta la clavícula.

Incluye los ganglios situados a lo largo de la mitad inferior del nervio espinal accesorio y los ganglios supraclaviculares: ganglios del triángulo posterior, ganglios del grupo de la cadena cervical transversa, ganglios supraclaviculares y los ganglios espinales del triángulo posterior. Territorio de drenaje: rinofaringe, orofaringe, parótida y oído. Incluye los ganglios situados a lo largo de la mitad inferior del nervio espinal accesorio y los ganglios supraclaviculares.

Nivel VI o compartimento central o visceral.

Los ganglios que ocupan este compartimento se denominan también ganglios viscerales superiores.

El compartimento central del cuello corresponde al área ocupada por las vísceras cervicales: la glándula tiroides y las glándulas paratiroides. Incluye, además, la zona de tránsito de las vísceras cefálicas hacia el interior del mediastino. Precisamente esta continuidad entre la zona cefálica y mediastínica, condiciona las técnicas quirúrgicas que sobre él se realizan ya que, las zonas de drenaje linfático son compartidas por las vísceras cervicales y presentan puntos de confluencia en el drenaje de las vísceras cefálicas y las mediastínicas.

Los límites que definen el compartimento cervical central son: por arriba el hueso hioides, por debajo el tronco venoso innominado, lateralmente los paquetes vasculo nerviosos del cuello, por delante el plano anterior de los músculos infrahioides y por detrás la aponeurosis prevertebral.

Por tanto, el vaciamiento cervical central completo en la cirugía del cáncer de tiroides, si tenemos en cuenta el drenaje linfático de las vísceras cervicales, debería incluir todo el tejido linfoadiposo ubicado en esta área, incluyendo el timo y el plano profundo de la musculatura infrahiodea.

Nivel VII o ganglios mediastínicos superiores.

Están situados por debajo del manubrio esternal y llegan hasta la vena innominada. No pertenecen ya a la región del cuello.

3. Sistema de clasificación de la Unión Internacional para el Control del Cáncer (UICC)

La Unión Internacional para el control del cáncer modificó la clasificación anterior¹²², denominando al compartimento central como nivel VIII incluyendo los ganglios linfáticos del mediastino superior y no dividiendo en dos partes al triangulo posterior (Figura 27).

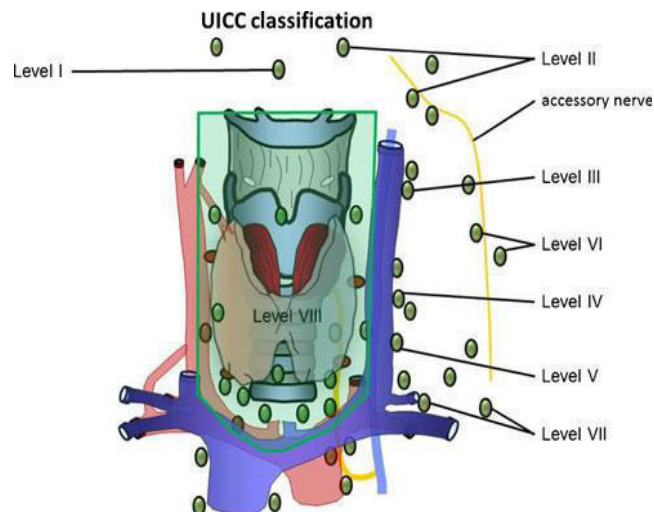


Figura 27. Sistema de clasificación de la UICC¹¹⁵.

4. Clasificación de la Sociedad Japonesa de Cirugía Tiroidea
La Sociedad Japonesa de Cirugía Endocrina⁶² publicó en 1996 unas reglas generales para la descripción del cáncer de tiroides y definió siete regiones diferentes en el cuello. Aunque el número de regiones son similares a la descripción hecha por Robbins¹¹⁹, sus límites y localización son completamente diferentes. Su descripción se basa en la observación del patrón de diseminación metastásica del cáncer de tiroides. Diferencia siete niveles ganglionares, el compartimento central incluye los niveles I-IV mientras que el compartimento lateral incluye los compartimentos V-VII (Figura 28).

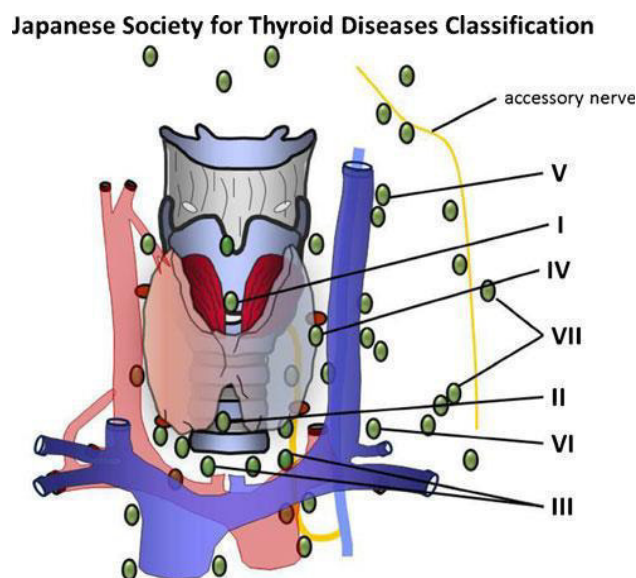


Figura 28. Clasificación de la Sociedad Japonesa de Cirugía Tiroidea¹¹⁵.

3.- INTRODUCCIÓN DEL CONCEPTO DE GANGLIO CENTINELA

3.1.- Concepto y desarrollo histórico del ganglio centinela

Existen diferentes vías de diseminación metastásica según el tipo de tumor y su localización. Estos patrones metastásicos han sido utilizados durante muchos años por los clínicos y cirujanos para la estadificación y posterior resección tumoral. Recientemente este conocimiento ha sido aplicado para la detección y resección del ganglio centinela (GC).

El sistema linfático drena el líquido intersticial de los tejidos y lo reincorpora al sistema sanguíneo; además, forma parte de la defensa inmune del huésped, y en condiciones patológicas induce diferentes tipos de linfedema, a la vez que participa en la invasión y en la diseminación metastásica.

Los avances en el conocimiento de la diseminación linfática de los tumores han llevado a la realización de linfadenectomías sistemáticas, como parte del tratamiento en numerosos tipos de neoplasias, hecho que sigue siendo un tema controvertido ya que ante la ausencia de metástasis ganglionares puede producirse un sobretreatmento con riesgo de un aumento de la morbilidad sin que por ello mejore la supervivencia.

Con la introducción del concepto del ganglio centinela es posible detectar los ganglios linfáticos con metástasis no objetivadas por otras pruebas diagnósticas, mediante un procedimiento de mínima invasión.

El ganglio centinela se define como la primera estación ganglionar que recibe el drenaje linfático desde el tumor. Es por tanto, el ganglio linfático que más probablemente se verá afectado por la neoplasia en su extensión ganglionar.

La hipótesis del ganglio centinela se basa en que el flujo del linfático eferente de las neoplasias sólidas malignas, no se distribuye de forma aleatoria, sino que parece seguir un patrón de modo secuencial y predecible. Se dirige sólo a ciertas regiones colectoras, y dentro de ellas a un ganglio determinado que es el receptor directo, produciéndose posteriormente el paso a otros ganglios secundarios (Figura 29).

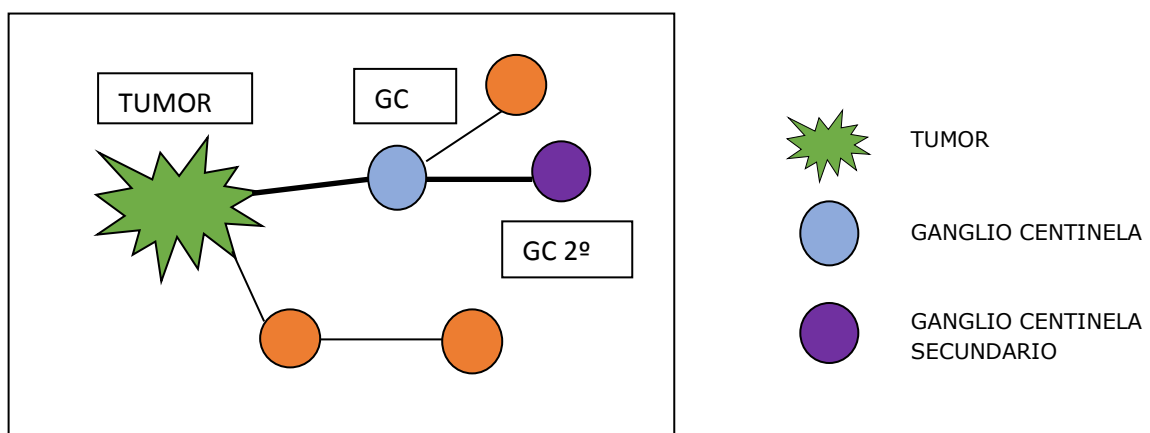


Figura 29. Descripción esquemática del concepto de ganglio centinela.

El principio del ganglio centinela se apoya en este carácter secuencial de la afectación ganglionar. La localización y biopsia selectiva de este primer ganglio ofrece una valoración directa de cuál es la diseminación ganglionar, pudiendo así prescindir de las linfadenectomías profilácticas en los pacientes en los que el ganglio centinela es negativo.

Desde el punto de vista gammagráfico, también podemos definir el GC como aquel o aquellos que presentan migración del trazador utilizado desde el tumor mediante un canal linfático, y ante la no evidencia de dicho canal, aquel o aquellos que aparecen en uno o varios territorios de drenaje linfático.

En el acto quirúrgico y mediante el trazador isotópico, se considera como GC, aquel que presenta una actividad representativa y que está ubicado en el área preseleccionada gammagráficamente. Y se considera secundario aquel que tenga menos del 10% del de máxima actividad¹²³.

En la intervención, se define como GC con el colorante a todo ganglio que aparezca teñido o al que fluye un conducto linfático marcado con dicho colorante.

La definición de ganglio centinela se basa en la teoría de Halsted¹²⁴ de la diseminación secuencial de las células tumorales a través de los vasos linfáticos, en la que describe que un tumor maligno primario drena inicialmente, de forma ordenada y predecible, hacia un ganglio linfático determinado, que sería el ganglio centinela, situado en el conjunto ganglionar de una región concreta. Cuando ocurre la diseminación metastásica, las células tumorales alcanzarán primeramente este ganglio linfático y en un estadio posterior los otros ganglios secundarios.

El ganglio centinela ha evolucionado en los últimos años y se ha convertido en una importante técnica que evita la realización de determinados procedimientos quirúrgicos, especialmente en el melanoma y en el cáncer de mama, evitando la morbilidad asociada a los mismos.

El concepto de ganglio centinela fue acuñado por primera vez por Braithwaite¹²⁵ que usó el término de "glands sentinel" en 1923 para especificar los nódulos en los cuales finalizaba el drenaje linfático tras inyectar colorantes vitales en diferentes localizaciones anatómicas, primero en gatos y posteriormente en modelos humanos.

No obstante, todo ello no hubiese sido posible sin que previamente, a mediados del siglo XIX, el patólogo alemán Rudolf Virchow¹²⁶ hubiese descrito el sistema linfático, el cual en presencia de infección o de enfermedad tumoral, contenía el drenaje de bacterias o bien de células tumorales.

El desarrollo histórico del ganglio centinela se inicia en 1948, cuando un estudiante de medicina llamado R. Randall describió la existencia de un ganglio de tales características en el carcinoma de laringe y lo denominó "ganglio delfiano" en honor al oráculo de Delfos¹²⁷. En 1953 Sherman y Ter-Pogossian¹²⁸ describieron la linfogammagrafía con radioisótopos que confirmaba la hipótesis de que el drenaje linfático ocurre ordenadamente y de forma predecible.

Algunos autores atribuyen la primera descripción del término de ganglio centinela a Gould en 1960, basado en la posición anatómica de un ganglio linfático en la confluencia de la vena facial anterior y posterior, encontrado en una disección radical de cuello durante una parotidectomía¹²⁹.

En 1966, Chiappa et al., refirieron la existencia de centros linfáticos testiculares primarios, lo cual dió origen a múltiples estudios sobre lugares ganglionares metastásicos mediante exploración quirúrgica e histopatológica¹³⁰.

Kett en 1970, tras la administración de un medio de contraste en linfáticos mamarios, visualizados a través de una inyección areolar de colorante azul, objetivó la existencia de flujo desde el ganglio aislado, denominado ganglio de Sorgius, hacia los ganglios y vasos linfáticos del sistema colector situados alrededor de la vena axilar¹³¹. Posteriormente Haagensen en 1972, demostró que los ganglios de Sorgius no eran los que presentaban con mayor frecuencia células metastásicas, pero sí los únicos involucrados en muchos casos¹³².

La verdadera formulación de la técnica del ganglio centinela no se llevó a cabo hasta 1977, cuando el urólogo R. Cabanas¹³³ describió el procedimiento en el vaciamiento inguinal en el cáncer de pene. La linfogammagrafía estableció la localización precisa de dichos ganglios centinela, observándose un drenaje linfático directo desde el pene a los ganglios linfáticos relacionados con la vena epigástrica superficial.

En 1992 Morton et al., aplicaron la misma idea a la diseminación en el melanoma cutáneo administrando colorantes vitales. La definición de Morton del ganglio centinela como el ganglio linfático inicial donde drena el tumor primario, es probablemente la definición universalmente más aplicable.

El concepto de ganglio centinela asume que todos los ganglios de una región determinada, están libres de tumor, siempre que el ganglio centinela no contenga ninguna célula maligna. Morton observó que el ganglio centinela fue encontrado en el 82% de los melanomas cutáneos estadio I, con una tasa de falsos negativos del 1% y sin falsos positivos¹³⁴.

En 1993, Krag et al., introdujeron el uso de trazadores isotópicos coloides y la sonda detectora intraquirúrgica para la radiolocalización del ganglio centinela con el fin de determinar el estadio ganglionar axilar.

Posteriormente este autor aplicó esta técnica para la estadificación del cáncer de mama. En su estudio utilizó tecnecio 99 identificando el ganglio centinela en el 82%, sin falsos negativos¹³⁵. En 1994, Armando Guliano et al., modificaron la técnica de Morton usando azul de isosulfán en 174 pacientes con cáncer de mama. Se identificó el ganglio centinela en el 66%. Se encontró una sensibilidad del 88% y una tasa de falsos negativos de 6,5%¹³⁶.

En 1998 Miner utilizó un radiofármaco inyectado guiado por ultrasonido alrededor del tumor obteniendo un valor predictivo positivo del 98% ¹³⁷.

El grupo de estudio de Veronesi en Milán en el mismo año, destacó las ventajas del uso del radiotrazador con la sonda gamma manual para la detección del ganglio centinela y su valor predictivo sobre la disección axilar, identificándolo en el 97,6% de los casos, con un valor predictivo positivo de 97,1% y en el 37,7% de los casos el único ganglio positivo fue el centinela¹³⁸.

La detección del ganglio centinela en el cáncer papilar de tiroides fue propuesto por primera vez hace 18 años por Kelemen et al., quienes aplicaron el colorante azul (isosulfan) intratumoral en un total de 17 pacientes con nódulos tiroideos sospechosos de malignidad. Describieron una detectabilidad del GC el 88 % y un falso negativo (8%)¹³⁹.

Pelizzo et al., publicaron en 2001 su serie sobre GC aplicado en 29 pacientes con diagnóstico preoperatorio de CPT utilizando el colorante azul intratumoral. Describieron una detectabilidad del 75,9% y localizó el GC en el compartimento central en el 86,4% de los casos y en el compartimento lateral en el 13,6 %¹⁴⁰.

Posteriormente se han ido sucediendo publicaciones al respecto, con series pequeñas de pacientes augurando buenos resultados, si bien en todas ellas se indica que debería ser necesario la realización de un mayor número de estudios sobre este campo. En 2003, el Departamento de Cirugía de la Universidad de Tokyo¹⁴¹ publicó sus resultados en 68 pacientes presentando una sensibilidad de la detección del GC utilizando isosulfan, del 87,5% y una especificidad del 100%.

Cacoforo en 2007 publicó un trabajo sobre el GC en CPT utilizando el radiotrazador y la sonda gamma portátil en un total de 64 pacientes con un porcentaje de detectabilidad del 96,8% y un 12,7% de falsos negativos¹⁴².

En la mayoría de las series publicadas, el éxito en la localización del ganglio centinela se sitúa en un porcentaje del 80-90% mediante la técnica del colorante vital¹⁴³ y del 95-100% con el método isotópico¹⁴⁴. Algunos autores han propuesto que la combinación de ambas mejora todavía más el rendimiento¹⁴⁵.

En 2011, Balasubramanian¹⁴⁶ publicó un meta-análisis donde se incluyeron 24 estudios. La tasa de detección del GC con el colorante azul, radioisótopo y combinando ambas técnicas fue del 83,7%, 98,4% y 96% respectivamente y concluyó que la biopsia del ganglio centinela en el cáncer papilar de tiroides es una técnica prometedora, y que tiene el potencial de evitar linfadenectomías profilácticas en el 57% de los pacientes con ganglios clínicamente negativos.

Actualmente en la cirugía cervicofacial, las principales indicaciones de la técnica del ganglio centinela, son los carcinomas de la cavidad bucal y de la orofaringe, los melanomas de cabeza y cuello así como algunos cánceres tiroideos.

En estas indicaciones la biopsia selectiva del GC tiene cifras elevadas de sensibilidad, superior al 90% y de especificidad cercana al 100%¹⁴⁷, que la convierten en una técnica reproducible, innovadora y con futuro prometedor, aun cuando su implicación clínica está aún por demostrar.

Si bien la detección del ganglio centinela puede ser muy útil en determinadas neoplasias, son muchos los tumores donde no parece que pueda aportar un gran beneficio, como en el cáncer de próstata¹⁴⁸ por la variabilidad en el drenaje linfático que presenta o en cánceres gastrointestinales¹⁴⁹ que presentan un drenaje linfático más complejo que en otros territorios, y sobre todo no escalonado, siendo frecuentes los saltos metastásicos o "skip" metástasis.

En el cáncer de colon¹⁵⁰ se ha concluido tras varios estudios multicéntricos que no es aceptable por su baja tasa de detección.

Donde sí está ampliamente validada la detección del ganglio centinela, es en el melanoma¹⁵¹, cáncer de mama¹⁵² y vulva¹⁵³. En estos últimos, la aplicación de la técnica del ganglio centinela tiene un alto interés al disminuir la gran morbilidad de las linfadenectomías axilares e inguinales respecto a linfedemas y linfangitis.

3.2.- Metodología de la biopsia del ganglio centinela

La biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) es una técnica diagnóstica multidisciplinar, que implica la interrelación entre médicos especialistas en medicina nuclear, radiólogos, cirujanos y patólogos. En la actualidad, el estudio del GC en el carcinoma papilar de tiroides está todavía en fase de evaluación.

Se han propuesto distintas técnicas para su localización. El uso de colorantes vitales, la utilización de un marcador isotópico o ambas técnicas combinadas. En todas ellas se cuantifica su validez si es capaz de detectarse en el 95% de los pacientes y no presenta más de un 5% de falsos negativos.

No existe una técnica claramente superior a otra, ya que todas presentan limitaciones o no están exentas de dificultades¹⁴⁶.

3.2.1.- Colorantes vitales

Consiste en inyectar un colorante peritumoral unos 5-20 minutos antes de realizar la intervención quirúrgica, lo cual permite visualizar el trayecto linfático y los ganglios, facilitando su extirpación.

La utilización de un colorante por el grupo de Giuliano¹³⁶ constituyó la primera técnica para el marcaje del GC a principio de los años noventa. Pero no todos los colorantes son útiles para dicho marcaje ya que algunos como el azul de metileno, presentan una pobre difusión por vía linfática¹³⁴. Los grupos europeos, australianos y japoneses han utilizado el azul patente (Patent Blue V Dye. 2,5% solution. Laboratoire Guerbet. Aulnay-sous-Bois. France) mientras que los americanos realizan la tinción con un derivado del azul patente, el azul de isosulfán (Isosulfan Blue Vital Dye. Lymphazurin 1%. Hirsch Industries. Richmond. VA. EEUU).

El marcaje con colorante permite una identificación sencilla del ganglio centinela gracias al relleno del linfático aferente y del espacio subcapsular tal y como se aprecia en la Figura 30.

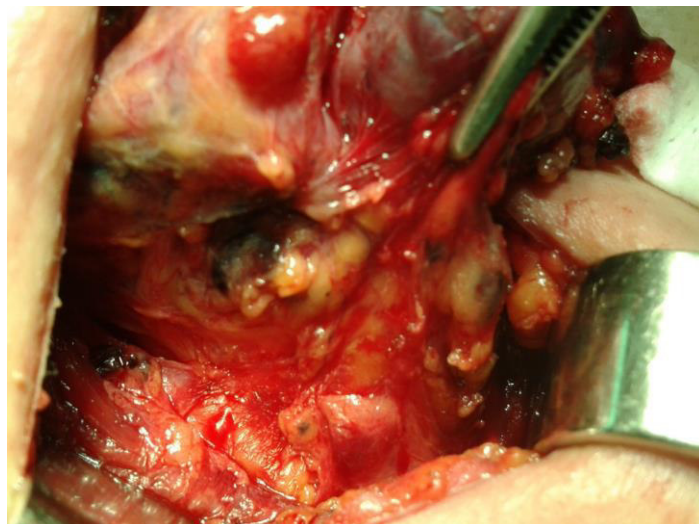


Figura 30. Imagen de los GC marcados con colorante (azul de metileno)⁵³.

Los marcadores linfáticos más adecuados deberían ser apolares, poco hidrosolubles, como el azul de isosulfán y Azul Vital (Patent-Blue-V R), que son los más empleados. Morton utilizó el azul de isosulfán (Linfazurín R) en pacientes con melanoma¹³⁴. En general la tasa de detección (o eficacia técnica) en la biopsia del ganglio centinela que se consigue con el uso exclusivo de colorantes vitales, no alcanza niveles óptimos, situándose alrededor del 85%¹⁴⁶, sin embargo este porcentaje se podría incrementar a través del progreso en el desarrollo de la técnica, tal y como describe Giuliano en sus trabajos¹³⁶ y que se detalla en la Tabla 29.

Referencia	n	Población	Colorante	Vol(mL)	Lugar de inyección	Estudio del GC	Cirugía ganglionar tras BSGC
Cunningham et al. 2010	211	CPT	1% isosulfan azul	0,5-2	Intratumoral	Congelación /Histología	DCC si GC+
Anand et al. 2009	97	Sospecha de CPT	1% azul de metileno	0,2-0,3	Peritumoral	Histología	DCC ipsilateral
Lee et al. 2009	54	CDT	2% azul de metileno	0,1-0,5	Peritumoral	Congelación /Histología	DCC bilateral y DRM en ocasiones
Roh and Park. 2008	50	CPT	2% azul de metileno	0,2	Peritumoral	Congelación /Histología	DCC bilateral y DRM en ocasiones
Rubello et al. 2006	153	CPT	0,5% azul patente	0,25mL/cm	Intratumoral	Congelación /Histología	DCC bilateral y DRM en ocasiones
Abdalla. 2006	30	Nódulos benignos	1% isosulfan azul	0,5-1	Intratumoral	Histología	No disponible
Dzodic et al. 2006	40	CDT	1% azul de metileno	0,2	Peritumoral	Congelación /Histología	DCC bilateral y DRM si GC +
Takami et al. 2003	68	CPT	1% isosulfan azul	0,3	Peritumoral	Congelación /Histología	DCC bilateral y DRM en ocasiones
Tsugawa et al. 2002	38	CPT	1% azul patente	0,2-0,5	Intratumoral	Histología	DCC bilateral y DRM ipsilateral
Dixon et al. 2000	40	Sospecha de CDT	isosulfan azul	0,1-0,7	Intratumoral	Congelación /Histología	Variable
Kelemen et al. 1998	17	Sospecha de CDT	1% isosulfan azul	0,1-0,8	Intratumoral	Congelación /Histología	DCC si GC *

Tabla 29. Características de los estudios que evalúan la función de la técnica del colorante azul en la cirugía tiroidea. GC: ganglio centinela, CPT: cáncer papilar de tiroides, CDT: cáncer diferenciado de tiroides, DCC: disección compartimento central, DRM: disección radical modificada, BSGC: biopsia selectiva del ganglio centinela¹⁴⁶.

El colorante se inyecta en el mismo acto operatorio, peritumoral o intratumoral. La identificación del ganglio al ser objetivable visualmente, puede resultar dificultosa en determinadas áreas anatómicas además de implicar una disección amplia de tejidos, y por lo tanto una cirugía más agresiva de lo que persigue en sí el concepto del ganglio centinela. En ocasiones durante la cirugía se requiere la inyección repetida de colorante, al menos cada 20 minutos, ya que el colorante no siempre queda bien fijado al ganglio. Otro inconveniente de los colorantes es la dispersión en el lecho tumoral y las reacciones alérgicas y anafilaxia, que pueden aparecer en un 1% de los casos, y que se pueden controlar con la administración de antihistamínicos y corticoides. En general, el porcentaje de identificación del GC es menor cuando se utilizan técnicas con colorantes que cuando se usan radiofármacos¹⁴⁶.

En 1998 Kelemen et al., fueron los primeros en describir esta técnica en el cáncer papilar de tiroides. Utilizaron entre 0,1-0,8mL (media de 0,5mL) de azul de isosulfan 1% intratumoral en 17 pacientes y sólo en dos no obtuvieron un drenaje satisfactorio. No describió ninguna complicación asociada a la técnica ni aportó la sensibilidad ni la especificidad de la técnica en su estudio¹³⁹.

Otros autores como Larrad¹⁴³ en 2012 publicó su serie de GC en casos T1-T2 (según la clasificación TNM) utilizando azul de metileno, obteniendo un 91,3% de detectabilidad y un 7,1% de FN.

También se han descrito algunas complicaciones por el uso del colorante, como las reacciones alérgicas y anafilaxia, tanto con el azul patente como con el isosulfan. Albo et al., informaron de su experiencia en esta complicación, registrando siete reacciones anafilácticas en 639 sometidos a la BSGC (1,1%)¹⁵⁴.

La mayor experiencia en este campo es la publicada por Montgomery et al.¹⁵⁵, quienes aportaron un total de 39 reacciones alérgicas en 2392 pacientes sometidos a marcaje del ganglio centinela con isosulfán lo que supone una incidencia del 1,6%. La mayoría de estas reacciones (69%) fueron urticarias, prurito o rash generalizado, mientras que la incidencia de hipotensión fue del 23%. Se han descrito casos de desaturación perioperatoria, aunque autolimitados por el aclaramiento renal del colorante, además de coloración cutánea y tatuaje que es infrecuente y suele desaparecer en 2-3 semanas, linfangitis química que se autolimita en 24-48 horas, y tinción de la orina durante las primeras 24 horas tras la inyección. Los resultados respecto de sensibilidad, especificidad y falsos positivos y negativos en los estudios publicados que utilizan el colorante se detallan en la Tabla 30.

Referencias	Nº de CPT	GC identificados	Positivo GC	Negativo GC	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Exactitud (%)	Falsos negativos (%)
Cunningham et al.	211	192 (91.0)	71	121	NA	NA	NA	NA
Anand et al.	70	55 (79)	14	41	100	100	100	0
Takeyama et al.	8	7 (88)	3	4	75	100	86	25
Lee et al.	54	50 (93)	19	31	NA*	NA*	NA*	NA*
Bae et al.	11	9 (82)	5	4	83	100	89	25
Roh and Park	50	46 (92)	14	32	78	100	91	13
Wang et al.	25	22 (88)	19	3	100	100	100	0
Rubello et al.	153	107 (69.9)	36	71	100	100	100	0
Peparini et al.	8	0 (0)	—	—	NA	NA	NA	NA
Falvo et al.	18	18 (100)	12	6	100	100	100	0
Dzodic et al.	34	?†	?†	?†	NA†	NA†	NA†	NA†
Chow et al.	15	10 (67)	7	3	87	100	90	33
Takami et al.	68	63 (93)	35	28	87	100	92	18
Tsugawa et al.	38	27 (71)	16	11	84	100	89	27
Fukui et al.	22	21 (95)	7	14	78	100	90	14
Arch-Ferrer et al.	22	20 (91)	17	3	100	100	100	0
Dixon et al.	14	10 (71)	6	4	NA	NA	NA	NA
Kelemen et al.	11	11 (100)	5	6	NA	NA	NA	NA

Tabla 30. Resultados de los estudios para la detección del GC en el cáncer papilar de tiroides con la técnica del colorante. Los valores entre paréntesis son porcentajes. GC positivo y negativo según el informe final histológico. CPT: cáncer papilar de tiroides. NA: no aplicable (disección ganglionar de rutina no hecha), NA*: no puede ser calculado como cifras de exactitud diagnóstica (no se da el nº de pacientes sino una fracción del nº total de pacientes. † GC sólo en el compartimento lateral¹⁴⁶.

3.2.2.- Radioisótopos

Un radiofármaco se define como un compuesto en el que uno de sus átomos es un elemento radiactivo, el cual puede ser administrado con fines diagnósticos o terapéuticos. Los más utilizados son los compuestos marcados con Tecnecio (^{99m}Tc), por ofrecer una facilidad de marcaje (unión de un isótopo radiactivo a compuestos no radiactivos) con gran cantidad de moléculas y por su fácil obtención, mediante la elución de un generador de Molibdeno (^{99}Mo). Este es un sistema automático y de fácil disponibilidad, que permite la obtención de una solución estéril y apirógena de tecnecio en forma de pertecnetato sódico.

La exploración consiste en inyectar tan cerca del tumor como sea posible un volumen determinado de una suspensión coloidal, con un tamaño de partícula adecuado para una correcta migración desde el espacio intercelular hacia el sistema linfático, y marcada con un isótopo radiactivo (habitualmente ^{99m}Tc), lo que permitirá su detección externa, ya sea mediante imagen preoperatoria en gammacámara (linfogammagrafía) o intraoperatoriamente mediante sonda gamma detectora. Ambos métodos pueden realizarse aislados, o bien de forma conjunta (lo más habitual).

El radiotrazador utilizado para la detección del ganglio centinela debe tener una rápida y casi completa reabsorción linfática desde el lugar de inyección, debe acumularse en el ganglio centinela y escasamente en los ganglios linfáticos secundarios. El tamaño de partícula ha de ser lo suficientemente pequeña para que permita su paso a la circulación linfática y lo suficientemente grande para ser atrapado y retenido por el ganglio linfático.

En 1993, Krag et al., fueron los primeros en utilizar los trazadores isotópicos para la localización del ganglio centinela en el cáncer de mama¹³⁵.

Describieron el uso de pequeñas sustancias (coloides) formadas por partículas neutras e inertes, marcadas con ^{99m}Tc , que tras ser inyectadas intra o peritumoralmente eran absorbidas por los vasos linfáticos y al alcanzar los ganglios linfáticos, atrapadas por los macrófagos mediante un proceso de fagocitosis, que transcurre en el seno marginal. Se acepta con el término de coloide a aquellas preparaciones cuyo tamaño de partícula va desde un nanómetro hasta cien nanómetros.

El comportamiento biológico de los coloides radiactivos y su capacidad para ser fagocitados, está determinado por los factores físico-químicos del propio coloide, como son las características de superficie, el número y el tamaño de las partículas, factores biológicos dependientes del organismo al que son administrados (opsoninas, cambios in vivo de las partículas, activación de macrófagos) y factores técnicos como la metodología empleada, lugar y vía de inyección, tiempo transcurrido desde la inyección del coloide y volumen inyectado.

Los coloides radiactivos son aclarados por el drenaje linfático con una velocidad inversamente proporcional al tamaño de la partícula. Las partículas de menor tamaño son aclaradas del lugar de inyección con mayor velocidad, las de diámetro intermedio atraviesan los capilares linfáticos y quedan atrapadas en el ganglio, mientras que las partículas mayores, presentan un aclaramiento mucho más lento hacia los canales linfáticos¹⁵⁶.

La activación de los macrófagos influye también en la captación del radioisótopo en los ganglios linfáticos, de modo que en etapas tumorales precoces el aclaramiento es mayor y por tanto la captación también, mientras que en estadios tumorales avanzados la activación de los macrófagos es menor y por tanto la captación del radioisótopo también es menor¹⁵⁷.

La Reunión de Consenso del Ganglio Centinela en el carcinoma de mama publicó sus resultados en 2010¹⁵⁸. En dicho consenso se concluye que los radiotrazadores utilizados son esencialmente coloides marcados con pertecnetato ^{99m}Tc .

Existen varios tipos de radiotrazadores y coloides:

A) Tipos de radiotrazadores:

^{99m}Tc -Sulfuro de antimonio

^{99m}Tc -Sulfuro coloidal

B) Coloides basados en albúmina:

nanocoloide, microagregados y macroagregados de albúmina marcados con ^{99m}Tc , y seroalbúmina humana ^{99m}Tc .

C) Otros agentes: ^{99m}Tc -dextrano, ^{99m}Tc -fitato.

Las partículas del radiotrazador migran del espacio intersticial al interior de los vasos linfáticos, y allí se mueven gracias a las contracciones y relajaciones rítmicas de la musculatura lisa de estos vasos. Una vez transportadas a los ganglios linfáticos son retenidas mediante atrapamiento o fagocitosis por los macrófagos.

Los factores que influyen en la migración del trazador radiactivo son: la actividad muscular y respiratoria, que aumenta la presión linfática y por lo tanto el flujo linfático, el tamaño de la partícula o coloide y el número de partículas inyectadas.

Es especialmente importante el tamaño de las partículas. Para determinar dicho tamaño, se utiliza el nanómetro (nm), que es una medida de longitud utilizada para medir radiaciones. El nanómetro equivale a una millonésima parte de un metro ($1\text{nm}=10^{-9}\text{m}$).

Las partículas con un diámetro del orden de los nanómetros, pueden atravesar la membrana capilar, lo que provocaría la ausencia de migración por vía linfática.

Las partículas de tamaño superior, del orden de decenas de nanómetros, atraviesan los capilares linfáticos y las de tamaño mayor de 500nm, quedan retenidas en el espacio intersticial del punto de inyección y muestran escasa o nula migración.

Se ha estimado que el tamaño óptimo para la detección del ganglio centinela es de 100nm y 400nm¹⁵⁸.

El coloide ideal para utilizarlo en la BSGC es el coloide de tamaño intermedio, entre 5 y 100nm como la albúmina nanocoloidal, sulfuro coloidal de tecnecio filtrado, sulfuro de renio y el sulfuro de tecnecio estabilizado con gelatina, ya que muestran una buena delimitación de los ganglios de drenaje. El coloide más utilizado en Europa es el nanocoloide. Coloides de menor diámetro (entre 2 y 30nm) difunden con más facilidad por los canales linfáticos distribuyéndose en múltiples ganglios de drenaje, mientras que los de mayor tamaño (>100nm) pueden quedar retenidos en el punto de inyección y por tanto localizar un menor número de ganglios. En la Tabla 31 se muestran las características de los radiotrazadores más frecuentemente utilizados.

No existe consenso sobre el tamaño del coloide a utilizar aunque distintos autores, tal y como se ha comentado, se postulan por las partículas de tamaño medio^{156,157}. Por otro lado, el isótopo radiactivo más utilizado para el marcaje de los coloides es el ^{99m}Tc.

Este isótopo es frecuentemente empleado en medicina nuclear por sus características idóneas, como la de ser un emisor gamma puro, con un período de semi desintegración corto (6horas), lo que conlleva ventajas prácticas como la escasa exposición a la radiación del paciente y el personal sanitario.

Radio trazador	Tamaño de partícula (nm)	% partículas	Lugar de utilización
Trisulfito de antimonio	3-30	100	Australia
Nanocoloide de albumina	<80	95	Europa
	80-100	4	
	>100	1	
Seroalbúmina humana	2-3	100	
Sulfuro coloidal	100-600	70-80	EEUU
	700-5000	2-4	
	>5000	0,5-5	
	<30	47	
	30-50	0	
	50-80	1	
	80-200	5	
Sulfuro coloidal modificado	200-400	21	EEUU
	400-800	16	
	800-2000	5	
	2000-5000	1	
	5000-10000	0	
	>10000	5	

Tabla 31. Tipos de Radiotrazadores utilizados en la detección de ganglio centinela. Modificado de Eshima D et al. Radiopharmaceuticals for lymphoscintigraphy: including dosimetry and radiation considerations. Semin Nucl Med 2000;30:25-32.

Algún tiempo después de su administración, el trazador se localiza y permanece en el ganglio centinela, lo que permitirá posteriormente su detección hasta incluso 24 horas después, ya que la farmacocinética y la actividad administrada así lo posibilitan.

Tampoco existe un consenso establecido en cuanto a la dosis a administrar, volumen total de inyección y la vía de administración, factores que pueden influir en la detectabilidad del GC.

El volumen utilizado por la mayor parte de los autores¹⁴⁶, oscila entre 0,1-0,5mL en dosis que van desde los 5,5 hasta los 120MBq.

La vía de administración intratumoral eco guiada es la más utilizada.

También puede utilizarse la vía peritumoral especialmente en tumores calcificados o de difícil acceso.

En un estudio multicéntrico¹⁴⁶ publicado en 2011, distintos autores informaron

Dichos resultados de los diferentes estudios se detallan en las Tablas 32 y 33.

Referencias	Nº de CPT	Positivo GC	Negativo GC	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Falsos Negativos (%)
Boschin et al.	65	34	31	NA	NA	NA
Carcoforo et al.	59	14	43	67	100	16
Stoeckli et al.	1	1	0	NA	NA	NA
Rettenbacher et al.	4	2	2	NA	NA	NA
Total	129	51	76	67 (1 estudio)	100 (1 estudio)	16 (1 estudio)

Tabla 32 Resultados de los estudios usando la técnica del radioisótopo para detectar el GC en el cáncer de tiroides. GC positivo y negativo según el informe final histológico. CPT: cáncer papilar de tiroides. NA: no aplicable (disección ganglionar de rutina no hecha)¹⁴⁶.

Referencia	n	Población	Isotopo	Volumen inyectado (mL)	Técnica	Lugar de inyección	Análisis del GC	Cirugía ganglionar tras BSGC
Lee et al. 2009	43	CDT	^{99m} Tc-labelled tin colloid	0,1-0,2	Control ecográfico	Intratumoral	Congelación e histología	DC bilateral en todos y DM en algunos pacientes
Boschin et al. 2008	65	CPT	^{99m} Tc-labelled nanocolloid	0,1-0,2	Control ecográfico	Intratumoral	Congelación e histología	DC solo si GC +
Cacoforo et al. 2007	64	Sospechoso /diagnóstico de CPT	^{99m} Tc-labelled nanocolloid	0,3	Control ecográfico	Peritumoral	Histología sólo	Disección ganglionar a todos
Stoekli et al. 2003	10	Sospechoso /diagnóstico de CDT	^{99m} Tc-labelled sulphur colloid	0,2	Control ecográfico	Peritumoral y después intratumoral	Histología sólo	No
Catarci et al. 2001	8	Sospechoso /diagnóstico de CPT	^{99m} Tc-labelled colloidal albumin	0,1	Control ecográfico	Intratumoral	Histología sólo	DC bilateral en todos los pacientes
Rettenbacher et al. 2000	9	Sospechoso /diagnóstico de CDT	^{99m} Tc-labelled nanocolloid	0,5	NA	Intratumoral	Histología sólo	No

Tabla 33. Características de los estudios que evalúan la técnica con radioisótopo en la biopsia del ganglio centinela en la cirugía tiroidea. GC: ganglio centinela, BSGC: biopsia selectiva del GC, CPT: cáncer papilar de tiroides, DC: disección central, CDT: cáncer diferenciado de tiroides, DM: disección modificada, NA: datos no aplicables¹⁴⁶.

La detección del GC cuando éste es marcado con radioisótopos consta de dos etapas, en primer lugar su localización tras la inyección del radioisótopo a través de linfografía y en segundo lugar su detección en el campo quirúrgico mediante una sonda detectora.

1) Detección del ganglio centinela mediante linfografía radioisotópica prequirúrgica

El objetivo de la realización de la linfogramagrafía preoperatoria es mostrar una imagen funcional del retorno linfático en condiciones fisiológicas e identificar el drenaje linfático en neoplasias, para la localización del ganglio centinela, señalando su proyección cutánea y determinando su profundidad para facilitar la localización con la sonda detectora (gamma probe).

Para la obtención de imágenes de transmisión simultánea se utiliza una fuente planar de ^{57}Co . Con la linfogramagrafía prequirúrgica se describe un patrón de drenaje linfático en cada paciente.

Se consiguen imágenes, en proyecciones anterior, oblicua y lateral, precoces (10-30 minutos) y tardías (2-3 horas), utilizando para ello una gammacámara de campo amplio, colimador de baja energía y alta resolución con doble ventana de adquisición: 20% para el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ y 5% para el ^{57}Co , sobre los fotónicos de 140KeV y 122KeV, respectivamente (Figura 31).

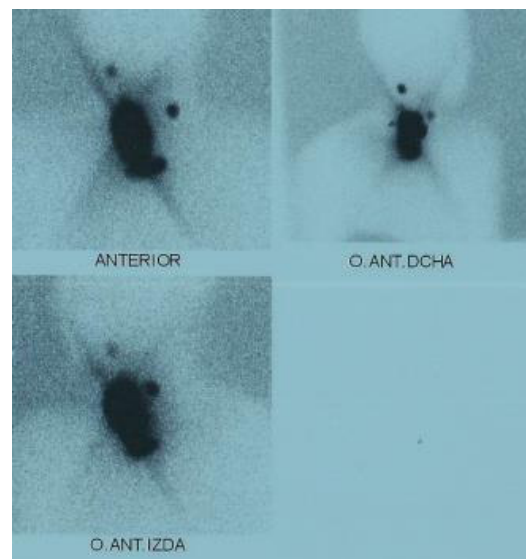


Figura 31. Imagen gammagrafía $^{99\text{m}}\text{Tc}$ en proyección anterior.

Con la ayuda de un lápiz de ^{57}Co se identifica externamente la situación de los GC, pudiendo marcarse con tinta indeleble sobre la piel (Figura 32).



Figura 32. Marcaje en piel del ganglio centinela.

En general, la adquisición de imágenes con la linfografía puede acontecer en tres fases:

- Fase dinámica inicial: adquisición de imágenes inmediatas a la inyección subcutánea; se registra una imagen cada 20 segundos, durante 20 minutos. Se utiliza en procedimientos con inyección intradérmica (pene, vulva).

- Imágenes estáticas precoces: a los 20-30 minutos post inyección, de 5 minutos de duración.

- Imágenes estáticas tardías: a las 2-4 horas post-inyección.

La imagen dinámica inicial permite observar la progresión del trazador por los canales linfáticos, proporcionando información cronológica sobre el orden de llegada a los ganglios.

Respecto a la obtención de imágenes tardías existe mayor variabilidad, pudiendo no utilizarse ninguna en caso de cirugía precoz con sonda, o adquirir varias imágenes durante las primeras horas, e incluso obtener imágenes tan retrasadas como 18 horas. Esta fase mostrará la retención prolongada en el ganglio centinela, que habitualmente será el que presente mayor actividad. En ocasiones se puede detectar el drenaje hacia otros territorios no visibles en la imagen dinámica inicial debido a la presencia de un flujo linfático lento. Además permitirá adquirir proyecciones adicionales (laterales, oblicuas) que orienten sobre la profundidad del mismo, realizándose un marcaje cutáneo externo del mismo colocando al paciente en la posición quirúrgica correspondiente.

2) Localización con sonda gamma intraoperatoria

Para la detección intraoperatoria del GC se utilizan:

- Sondas detectoras (gamma sondas)
- Gammacámara portátil

Se recomienda conocer el manejo de las gamma sondas. Especialmente el ajuste del pico de energía del ^{99m}Tc (140KeV) y la ventana del isótopo (20%)¹⁵⁸.

Las características técnicas, más recomendables, de la sonda detectora y la gammacámara portátil son:

Gammacámara: detector doble rectangular, 58PMT, 43 x 33cm. Detector único circular, 75PMT, 38,7cm.

Colimador: LEAP. Baja energía y media resolución (propósito general).

Ventana de energía: ventana 20%, centrada en 80KeV.

Modo: dinámico y estático.

Matriz de adquisición: 128 x 128 (estudio dinámico) y 128 x 128 ó 256 x 256 (estático).

Zoom: 1.

Sonda de detección (para localización pre e intraoperatoria del ganglio centinela).

Debe utilizarse un modelo diseñado para su uso en procedimientos quirúrgicos (susceptible de esterilización por óxido de etileno), con amplio rango de energías (30-364KeV) y sistema detector de alta sensibilidad (igual o inferior a 10nCi). El blindaje lateral de la sonda deberá evitar interferencias por actividad inespecífica y poseer una colimación adecuada.

Durante el acto quirúrgico con la ayuda de la sonda portátil se producirá el rastreo del lecho quirúrgico tras la tumorectomía, con el fin de localizar el o los GC, guiado por el marcaje en piel.

Tras la localización y extirpación del ganglio se procede a una nueva lectura fuera del campo quirúrgico para evitar interferencias y confirmar el número de cuentas registrado.

Se considerarán GC a todos aquellos ganglios con cuentas superiores al 10% del número de cuentas máximo¹⁵⁹.

La realización de la linfografía preoperatoria es motivo de controversia, ya que su no realización plantea el problema de tener que realizar un rastreo mucho más exhaustivo con la sonda dentro del quirófano, con la consiguiente prolongación de la intervención. Por tanto, la asociación de linfogammagrafía con marcaje externo es muy útil, (acortando considerablemente la intervención quirúrgica) asociada con la sonda intraoperatoria y permitiendo, además, analizar territorios que de otra forma quedarían sin valorar¹⁶⁰. Algunos autores abogan por las ventajas de realizar un SPECT-TAC en lugar de la linfografía por la mayor precisión que presenta para la localización de los GC¹⁶¹.

Protección radiológica

En la utilización de radiofármacos merece una especial mención, la necesidad o no de utilizar medidas de radioprotección, debido al posible riesgo para el equipo quirúrgico y el patólogo y para los pacientes a los que se les aplique la técnica. En los trabajadores no profesionalmente expuestos (cirujano, patólogo e instrumentista), el límite de dosis efectiva anual es de entre 1 y 5mSv, pudiendo realizarse hasta 5000 procedimientos anuales, con dosis bajas, siendo las manos la zona con mayor dosis absorbida.

Para el patólogo la exposición viene principalmente determinada por el momento en que se realiza el estudio histológico de la tumoración primaria, que acumula el 95% de la actividad inyectada.

La dosis efectiva es 20 veces superior en los casos en los que la resección sea a las 4 horas de la inyección del radioisótopo, respecto de la realizada 24 horas después. No ocurre lo mismo con el ganglio centinela, que en cualquier situación supone una exposición muy por debajo de la permitida.

Con respecto al paciente, los estudios dosimétricos han demostrado que esta técnica es perfectamente segura incluso en pacientes embarazadas.

La dosis efectiva al feto (mRem) depende de la edad gestacional, en un feto de 3, 6 y 9 meses de gestación respectivamente, es de 0,08, 0,23 y 0,27mRem cuando se inyecta 0,1mCi y de 0,38, 1,14 y 1,37, si se inyectan 0,5mCi, recomendándose realizar la intervención quirúrgica el mismo día de la inyección y emplear la menor dosis posible¹⁵⁸.

La técnica de inyección debe cumplir con las normas de radio protección.

Se deben conocer las dosis de exposición del grupo de trabajo, de acuerdo al volumen de casos manejados, además de verificar si clasificar a dicho personal como ocupacionalmente expuesto (POE), así como conocer las legislaciones respectivas (real Decreto 479/1993) y definir las dosis del POE.

De acuerdo con la legislación española actual sobre radioprotección, se considera al personal de quirófano y de laboratorio, como no profesionalmente expuesto a radiaciones ionizantes, estando limitadas sus dosis a la del público general (5mSv/año). Por todo ello, no se precisan medidas de radioprotección tales como guantes o batas plomadas, ni siquiera un control dosimétrico personal.

3.2.3.- Método combinado de localización del GC

Giuliano afirma que el uso de una técnica combinada de colorantes y radiotrazadores es una aportación importante en la biopsia del ganglio centinela¹³⁶.

En este sentido, la técnica descrita con el uso de radiofármacos puede combinarse con la administración intraoperatoria de colorante intra o peritumoral (habitualmente azul de isosulfán, azul patente o azul de metileno), entre 10-15 minutos antes de comenzar la intervención.

La localización anatómica del colorante seguirá los patrones descritos para el trazador isotópico¹⁴⁰ y su identificación será por la visualización directa del nódulo azul. La realización combinada de un mapa linfático preoperatorio mediante linfogammagrafía y la administración de colorantes vitales, permite optimizar la detección del ganglio centinela, minimizando errores de identificación y disminuyendo la tasa de falsos negativos.

El mapeo linfático, por consiguiente, puede realizarse con colorante (azul patente), con radioisótopo o combinación de ambos.

La técnica combinada es lo ideal, ya que parece demostrado un aumento en la detección del ganglio centinela¹⁴⁶, si bien no parece absolutamente indispensable. Las ventajas que aportan los radiotrazadores respecto a los colorantes vitales son por un lado que aportan una imagen del mapeo linfático del tumor a través de la linfografía. Por otro lado indican cuáles son las estaciones de drenaje y el número y localización del ganglio centinela en dicha estación. Finalmente permiten explorar otras cadenas de drenaje, sobre todo en casos de drenaje múltiple.

La utilización de radioisótopos, para identificar la localización del ganglio centinela, posibilita la realización por parte del cirujano de un abordaje quirúrgico (incisión) más pequeño. La señal acústica ofrece una guía auditiva adicionalmente, y además, el monitor de la gamma sonda muestra la lectura directa del número de cuentas por segundo (cps). Cuando se combina el radioisótopo con el colorante, se obtiene una guía visual y acústica, que repercute en una mayor facilidad en la localización. Los radiotrazadores pueden inyectarse el día anterior o unas horas antes mientras que el colorante debe inyectarse en el mismo acto quirúrgico. Los resultados de los principales estudios publicados que utilizan la técnica combinada se detallan en la Tabla 34.

Referencia	CPT	Nº de GC (%)	GC +	GC -	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Falsos negativos (%)
Lee et al.	43	42 (98)	21	21	NA	NA	NA
Catarci et al.	7	6 (86)	4	2	100	100	0
Total	50	48 (96)	25	23	100 (1 estudio)	100 (1 estudio)	0 (1 estudio)

Tabla 34. Resultados de los estudios que utilizan la técnica combinada para la detección del ganglio centinela en el cáncer papilar de tiroides (CPT). NA: no aplicable¹⁴⁶.

3.3.- Análisis histopatológica del ganglio centinela

3.3.1.- Estudio intraoperatorio

El estudio intraoperatorio de un ganglio requiere de un resultado que pueda obtenerse en pocos minutos, con el fin de permitir al cirujano decidir si debe realizar o no la linfadenectomía correspondiente al compartimento ganglionar donde se localice dicho ganglio.

La biopsia por congelación es la técnica más utilizada. Fue descrita a finales del siglo XIX, aunque la técnica descrita por Louis B. Wilson de la Clínica Mayo en Estados Unidos es la más utilizada¹⁶².

Cuando el patólogo recibe el tejido en fresco realiza un examen macroscópico del ganglio y lo corta en dos por el eje mayor, tomando improntas para su estudio citológico, que se fijan y se someten a una tinción rápida (Giemsa).

Posteriormente las dos secciones del ganglio se colocan en un soporte de muestras que contiene un medio de inclusión compuesto por una solución acuosa viscosa de alcohol polivinilo y polietilenglicol, comúnmente conocido como OCT que estabiliza la sección del tejido, favorece su congelación y permite su corte posterior.

El bloque de tejido se coloca en la criobarra del criostato, en la cual se realiza la congelación a una temperatura próxima a -30°C . Después se cortan las muestras con el microtomo entre 3 y 6μ . A medida que se realizan los cortes se transfieren a una laminilla y se procede a su tinción. Los colorantes más utilizados son la hematoxilina-eosina y el azul de toluideno¹⁶².

Finalmente las muestras obtenidas, tanto de la citología como de la congelación del tejido pasan a su estudio microscópico.

3.3.2.- Estudio histológico del ganglio centinela

El tejido utilizado para el estudio intraoperatorio cuando el resultado ha sido negativo para metástasis, pasa a su estudio diferido. Dicho tejido es descongelado y fijado en formol durante un tiempo entre 24 y 48 horas. Posteriormente se realiza un análisis macroscópico y se hacen cortes para seleccionar las regiones del tejido con sospecha de alteraciones histológicas. Los cortes seleccionados, se someten a una deshidratación con soluciones alcohólicas en distintas concentraciones y se incluyen en parafina.

Las secciones en parafina son sometidas a cortes micrométricos, posteriormente se procede a su tinción con hematoxilina-eosina y estudio inmunohistoquímico para detectar la expresión de citoqueratinas. La citoqueratina más utilizada es la AE1/AE3.

El citoesqueleto celular puede tener microfilamentos de actina con un diámetro de 6 nm, microtúbulos de tubulina de 22 a 24nm de diámetro, y filamentos intermedios que miden aproximadamente 10nm de diámetro.

La organización citoarquitectural de estos últimos conforma las bases de la patología ultra estructural de las neoplasias y ha sido examinada en detalle en varios estudios¹⁶³, para precisar el diagnóstico de los tumores malignos poco diferenciados con la ayuda del microscopio electrónico.

Una clasificación simplificada de los filamentos intermedios, los agrupa en cinco categorías¹⁶⁴: desmida, vimentina, neurofilamentos, filamentos gliales y la queratina. Esta última a su vez puede ser dividida en dos tipos, las queratinas I y II.

La queratina AE1/AE3, es una panqueratina, y es una mezcla de queratinas de bajo y de alto peso molecular, la queratina 7, la queratina 20, la queratina 14 y la queratina 5/6.

El examen inmunohistoquímico de las metástasis, consiste fundamentalmente en la investigación sobre la presencia de filamentos intermedios de citoqueratina en las células tumorales. Desde hace más de veinte años se sabe que la expresión inmunohistoquímica de diversos tipos de queratinas en los epitelios simples, queratinizados y no queratinizados, sirve para diferenciar entre los tumores epiteliales de los no epiteliales^{165,166}.

Más recientemente, algunos estudios inmunohistoquímicos han servido para precisar diferencias en diversos tipos de queratinas, y lograr un diagnóstico más certero de las metástasis en las neoplasias epiteliales como en el caso del carcinoma papilar de tiroides^{167,168}.

La limitación de esta técnica es que del corte seriado de un ganglio centinela de tamaño medio se obtendría un número muy elevado de secciones que superaría habitualmente las 200 e incluso las 300, lo que haría inviable el estudio anatomopatológico sistemático de los ganglios de este tipo.

Por ello, habitualmente se hacen secciones selectivas de los fragmentos, lo que puede añadir un sesgo de selección de muestra, sobre todo en el caso de las micrometástasis.

Jozaghi et al., publicaron una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo del estudio por congelación del ganglio centinela del 68,8%, 100%, 100% y 94,4% respectivamente con un 15% de falsos negativos por esta técnica en su serie, mientras que obtuvieron unos resultados del estudio definitivo del 89,6%, 100%, 100% y 98,1% respectivamente¹⁶⁹.

3.3.3.- Análisis molecular

La detección intraoperatoria de las metástasis ganglionares es de gran importancia a la hora de decidir la técnica quirúrgica. Ante las limitaciones de la biopsia intraoperatoria han aparecido nuevas técnicas diagnósticas basadas en el análisis molecular.

Una de las técnicas más actuales es el OSNA (Sysmex, Kobe, Japón) validado y de amplio uso en el cáncer de mama¹⁷⁰.

OSNA es la abreviatura de "one-step nucleic acid amplification", que se traduce también como "amplificación de ácido nucleico de un solo paso".

Con esta técnica se homogeneizan los focos de los nódulos linfáticos y a continuación se amplifica la diana molecular, el ARNm de CK19 (citoqueratina 19), mediante el procedimiento RT-LAMP (reverse-transcription-loop-mediated-isothermal-amplification), es decir, amplificación isotérmica y transcripción inversa.

En el caso del CPT la diana que se utiliza es la citoqueratina CK-19 que se expresa de forma constante en casi la totalidad de este tipo de tumores.

Es un método sencillo, rápido y específico para la amplificación de ácidos nucleicos que ha sido desarrollado por Eiken Chemical Co., Ltd. Se utilizan 6 cebadores diferentes, que reconocen determinadas regiones de la secuencia de la diana y se unen a ellas. LAMP utiliza una ADN-polimerasa con actividad de desplazamiento de cadena y funciona a una temperatura constante de aproximadamente 65 °C. La amplificación y la detección de la secuencia diana tiene lugar en un solo paso.

En una misma carga pueden ser analizados hasta 4 ganglios. El análisis dura alrededor de 30 minutos para un ganglio linfático y aproximadamente 40 minutos para cuatro nódulos linfáticos.

Se han publicado varios estudios^{171,172} comparando el análisis molecular con OSNA frente al estudio intraoperatorio por congelación y el estudio histopatológico definitivo de los ganglios centinelas en el cáncer de mama, obteniendo resultados de mejor sensibilidad y especificidad a favor del OSNA tanto en las macrometástasis como en las micrometástasis. La limitación de estos resultados es porque sólo se han publicado 11 estudios sobre este tema y alguno de ellos ha sido financiado por la compañía Sysmex, fabricante de la técnica¹⁷⁴.

En la actualidad está en fase de validación para el CPT y todavía faltan de ser publicados los resultados¹⁷⁵.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

a. HIPÓTESIS

1. Hipótesis principal

La validación de la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer papilar de tiroides, permitirá su uso para el estudio intraoperatorio de dichos ganglios.

2. Hipótesis secundaria

Los resultados obtenidos tras la realización de la biopsia selectiva del ganglio centinela, nos definirán cuándo y en qué compartimentos debemos realizar la disección ganglionar cervical en el cáncer papilar de tiroides.

b. OBJETIVOS

1. Validar la técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) en el cáncer papilar de tiroides.
2. Calcular la sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica de la BSGC.
3. Demostrar que el método de detección de los ganglios centinelas utilizando el radioisótopo ^{99}Tc con nanocoloide es plausible.
4. Analizar las vías de drenaje linfático del cáncer papilar de tiroides.
5. Establecer un estudio comparativo del rendimiento diagnóstico de la biopsia selectiva del GC con respecto a la ecografía preoperatoria (método diagnóstico utilizado en la actualidad).
6. Evitar linfadenectomías innecesarias.
7. Realizar linfadenectomías no previstas preoperatoriamente.
8. Realizar una correcta estadificación de los pacientes.

9. Optimizar la dosis terapéutica de ^{131}I según la estadificación TNM.
10. Describir la morbilidad asociada a la técnica del ganglio centinela y de las técnicas quirúrgicas empleadas.

MATERIAL Y MÉTODO

1.- Diseño del estudio

Para la realización de este estudio de investigación se ha llevado a cabo un estudio observacional prospectivo de cohortes, iniciado en febrero de 2012 y finalizado en febrero de 2015 donde se han incluido a pacientes intervenidos por carcinoma papilar de tiroides en la Unidad de Cirugía Endocrina del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del hospital Universitario Basurto en Bilbao (HUB) con la colaboración de los Servicios de Medicina Nuclear, Radiología, Anatomía Patológica y Endocrinología.

El grupo de 57 enfermos ha sido intervenido por el mismo equipo quirúrgico en todos los casos (2 cirujanos), siguiendo la metodología utilizada en el Hospital Vall d'Hebron en Barcelona (Dr. Óscar González López).

El estudio se ha llevado a cabo tras su aprobación por parte del Comité de Ética del HUB en febrero de 2012 (ANEXO I) y ha seguido los principios éticos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

Los pacientes incluidos han sido informados oralmente y por escrito de las características del estudio, técnica y finalidad y todos han dado su autorización a participar en el mismo tras firmar el consiguiente consentimiento informado (ANEXO II).

La autora de este estudio declara no haber recibido ningún tipo de financiación para la elaboración del mismo, ni haber existido interferencia alguna que haya podido modificar los resultados.

2.- Pacientes estudiados (material)

2.1.- Población a estudio

El Hospital Universitario Basurto pertenece al Servicio Vasco de Salud-Osakidetza y atiende a una población de 349.356 habitantes. La unidad de Cirugía Endocrina en el periodo a estudio realizó un promedio de 366 intervenciones sobre la glándula tiroides de las cuales 84 (22,9%) presentaron un diagnóstico de cáncer de tiroides. La población a estudio (57 pacientes) ha sido aquella con diagnóstico de cáncer papilar de tiroides y que cumplieron los criterios de inclusión.

Los pacientes fueron seleccionados de forma consecutiva en las consultas externas de la Unidad de Cirugía Endocrina del HUB, tras haber sido estudiados previamente por el Servicio de Endocrinología, y tras su aprobación por el Comité de Cirugía Endocrina del HUB.

2.2.- Estimación de la muestra

Actualmente no existen estudios aleatorios que establezcan los criterios de acreditación de la técnica del ganglio centinela, y por ello diferentes asociaciones científicas han convocado reuniones de consenso para establecer los parámetros de validación. Básicamente estos criterios se centran en la identificación del ganglio centinela superior al 90% y una incidencia de falsos negativos inferior al 5% durante la realización de 30-50 casos¹⁷⁶.

En la Unidad de Cirugía Endocrino del HUB, en el periodo a estudio (febrero de 2012 a febrero de 2015) se intervinieron un total de 84 (22,9%) pacientes por cáncer papilar de tiroides. En el estudio se incluyeron los 57 pacientes con diagnóstico de CPT que cumplieran los criterios de inclusión.

3.- Criterios de selección de los pacientes

3.1.- Criterios de inclusión

- Diagnóstico preoperatorio por biopsia o citología del nódulo tiroideo de carcinoma papilar de tiroides, confirmado con el estudio histológico de la pieza quirúrgica.
- Ausencia clínica y radiológica de afectación ganglionar locoregional. Estadificación preoperatoria por ecografía de N0 (sin afectación ganglionar de los compartimentos central y/o lateral del cuello).
- El paciente debe comprender el estudio y aceptar participar en el mismo, así como firmar el consentimiento informado.

3.2.- Criterios de exclusión

- Sospecha clínica y/o radiológica de afectación ganglionar locoregional (compartimento central y/o lateral del cuello).
- No aceptación del paciente a participar en el estudio.
- Pacientes con cirugía tiroidea previa y/o tratamiento con ^{131}I previo.
- Pacientes embarazadas o en periodo de lactancia.

4.- Análisis descriptivo de las variables epidemiológicas

El estudio se realizó con una muestra de 57 pacientes, intervenidos por cáncer papilar de tiroides (CPT) en el periodo comprendido entre febrero de 2012 y febrero de 2015 que cumplían los criterios de inclusión.

- Variables edad y sexo.

Respecto al factor sexo en la muestra a estudio, 49 (85,96%) fueron mujeres y 8 (14,04%) hombres (Figura 33).

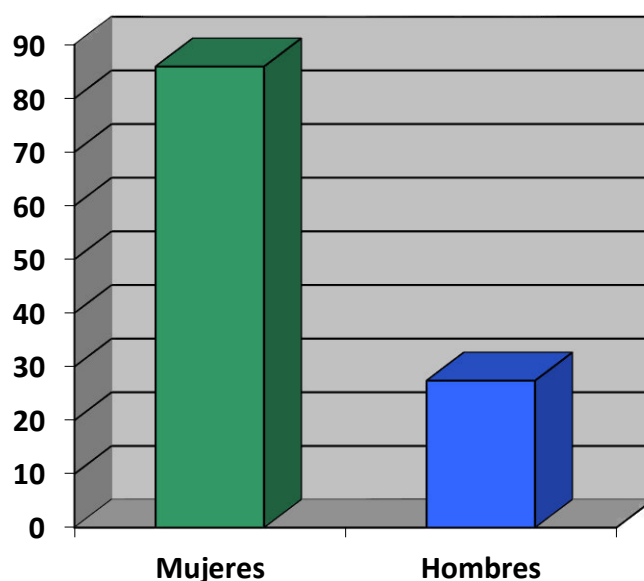


Figura 33. Distribución de la muestra por sexos

La edad media de los pacientes fue de 49,31 años con una desviación estándar (DE) de 15,13. La edad máxima fue de 81 años y la mínima de 18 (rango 18-81).

Teniendo en cuenta los factores edad y sexo, la distribución fue:

El 38,78 % de las mujeres fueron <45 años y el 61,22% tuvieron una edad \geq 45 años (Figura 34).

El 50% de los hombres eran <45 años y en el otro 50%, la edad fue \geq 45 años (Figura 35). No hubo diferencias significativas respecto a la edad según el sexo ($p=0,70$).

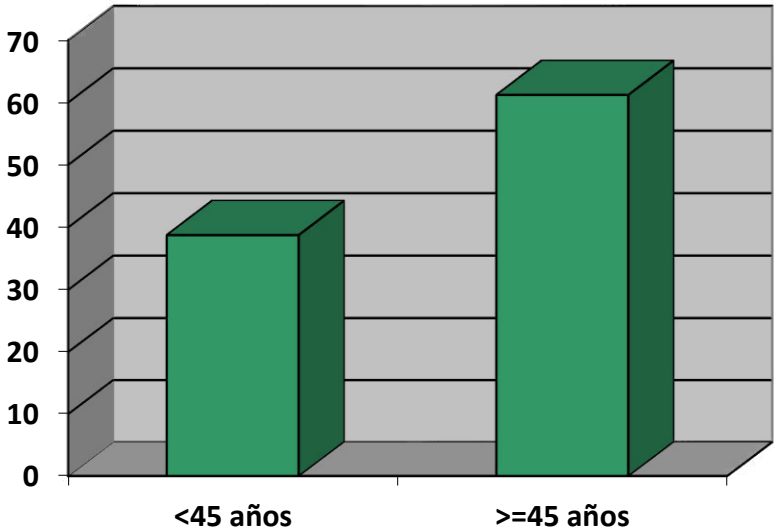


Figura 34. Distribución por edad (45 años) del grupo mujeres.

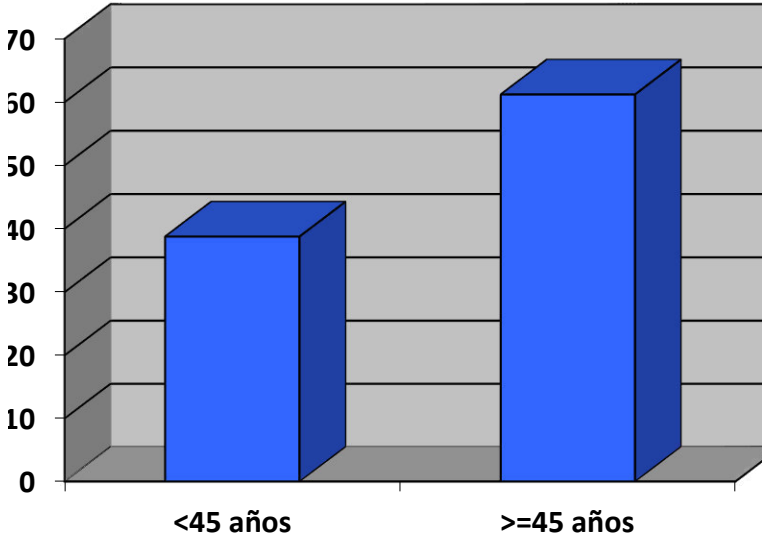


Figura 35. Distribución por edad (45 años) del grupo hombres.

- Antecedentes familiares y personales

En cuanto a los antecedentes familiares, el 66,67% de los pacientes no informó de ninguno, un 24,56% refirió algún tipo de patología benigna tiroidea y el 8,77% de patología maligna en dicha glándula. El 54,39% de los pacientes no evidenció ningún antecedente personal de enfermedad tiroidea, es decir, la mayoría fueron hallazgos casuales en pruebas complementarias solicitadas por otros motivos, o bien por autoexploración. Sin embargo, el 26,32% aportaban un diagnóstico previo de bocio multinodular, el 10,53% de tiroiditis, el 5,26% de enfermedad de Graves-Basedow y el 3,51% de hipotiroidismo (Tabla 35).

Antecedentes personales	Nº pacientes
Ninguno	31 (54,39%)
Bocio multinodular	15 (26,32%)
Tiroiditis	6 (10,53%)
Enfermedad de Graves-Basedow	3 (5,26%)
Hipotiroidismo	2 (3,51%)

Tabla 35. Antecedentes personales de patología tiroidea de los pacientes del estudio.

- Formas de presentación

El 85,96% de los pacientes del estudio se encontraban asintomáticos en el momento del diagnóstico, el 5,26% referían un síndrome compresivo, el 5,26% hipertiroidismo y el 3,51% clínica asociada a su hipotiroidismo (Tabla 36).

El tiempo medio transcurrido entre el diagnóstico por biopsia o citología (desde la fecha de realización de la prueba) y la intervención quirúrgica fue de 1,8 meses con una DE de 0,75.

Forma de presentación	Nº de pacientes
Asintomático	49 (85,96%)
Síndrome compresivo	3 (5,26%)
Hipertiroidismo	3 (5,26%)
Hipotiroidismo	2 (3,51%)

Tabla 36. Formas de presentación más frecuente en los pacientes del estudio.

5.- Metodología del estudio del ganglio centinela

Una vez seleccionados los pacientes siguiendo los criterios de inclusión y exclusión y siendo aprobado cada caso en el Comité de Cirugía Endocrina del HUB, los pacientes eran incluidos en el estudio. Todos los procedimientos empleados fueron realizados por dos médicos de medicina nuclear, dos radiólogos, un sólo patólogo fue el que realizó el análisis intraoperatorio y el estudio definitivo de los GC y siempre fue el mismo cirujano (la autora de este estudio) quien localizó y procedió a la extirpación en quirófano de los GC, junto con la presencia de los médicos de medicina nuclear, con la intención de evitar sesgos por el factor cirujano y factor patólogo.

En la valoración y estadificación preoperatoria las pruebas utilizadas en todos los pacientes del estudio fueron:

- Exploración física: exploración bimanual de la glándula tiroides determinando la elasticidad y movilidad del nódulo tiroideo y la glándula y realizando búsqueda sistemática de posibles adenopatías cervicales.

- Analítica en sangre: se realizaron pruebas funcionales tiroideas; TSH, T4, Tg preoperatoria con anticuerpos antiTg, anticuerpos antitiroideos, paratohormona y calcio, fósforo, vitamina D y albúmina.

- Ecografía cervical: donde se describieron el o los nódulos, y se realizó rastreo sistemático de todos los compartimentos ganglionares cervicales (central y laterales). En los casos con adenopatías cervicales ecográficamente sospechosas se realizó medición intraganglionar de tiroglobulina, debiendo de ser negativa para poder incluir a los pacientes en el estudio. Dicha determinación se realizó en 10 de los 57 pacientes (17,54%).

- Estudio histológico y/o citológico del nódulo o nódulos tiroideos: En el HUB se realiza de rutina la biopsia con aguja gruesa por lo que sólo a 2 de los 57 pacientes del estudio se les realizó citología (PAAF), es decir al 3,5% se les realizó PAAF y al 96,5% se les realizó BAG.

El protocolo de actuación fue el mismo en todos los casos y se desarrolló en el siguiente orden:

a) Inyección del radioisótopo:

Todos los pacientes, 24 horas antes de la cirugía, acudieron al Servicio de Radiología para la inyección intratumoral del radiofármaco con control ecográfico. Se utilizó un ecógrafo Philips IU 22 (Figura 36), que consta de un monitor LCD 17", lo que permitía la obtención de imágenes volumétricas para visualizar ecos en el mismo formato que la TAC y la resonancia magnética. La sonda utilizada (Figura 37) fue una sonda lineal multifrecuencia de 50 mm L12-5 (5-12MHz).



Figura 36. Ecógrafo Philips IU22.



Figura 37. Sonda lineal multifrecuencia L12-5.

El radiofármaco utilizado fue la albúmina humana marcada con ^{99m}Tc (Nanocoll®) (General Electric Healthcare) con un diámetro $\leq 80\text{nm}$. Se utilizaron 4mCi de ^{99m}Tc con nanocoloide para asegurar una correcta detección a las 24 horas de la administración (intraoperatoria), según la vida media del preparado (6,03 horas de vida media de emisión gamma). A pesar de la larga vida media de este isótopo, no constituye ningún riesgo para el organismo, debido a que es un β -emisor débil (electrones), de baja concentración y fácil eliminación¹⁷⁷.

La dosis administrada fue entre $0,2\text{mL}$ y $0,4\text{mL}$. Se inyectó una dosis de $0,2\text{mL}$ en los tumores $\leq 2\text{cm}$ y $0,4\text{mL}$ en los tumores $> 2\text{cm}$. Para su administración se utilizó una jeringa de tuberculina de 1mL con una aguja fina subcutánea de 23G (Figura 38 y 39). En todos los pacientes se consiguió su inyección intratumoral y no fue necesario utilizar anestesia local. En ningún caso se registró complicación alguna en relación al procedimiento.



Figura 38. Inyección del radiofármaco con control ecográfico.



Figura 39. Imagen ecográfica con aguja subcutánea intratumoral para la inyección del radiofármaco.

b) Linfogramagrafía

Tras la colocación intratumoral del radioisótopo el paciente fue trasladado al Servicio de Medicina Nuclear, donde se le realizó una linfogramagrafía planar, a las 2 y a las 4 horas de la inyección del isótopo, con el fin de obtener imágenes gammagráficas en proyección anterior, posterior y oblicua, y así poder visualizar y localizar el o los ganglios centinelas, definir su profundidad y evitar interferencias en las zonas donde se haya inyectado el radiofármaco (Figura 40) o bien, confirmar la ausencia de drenaje.

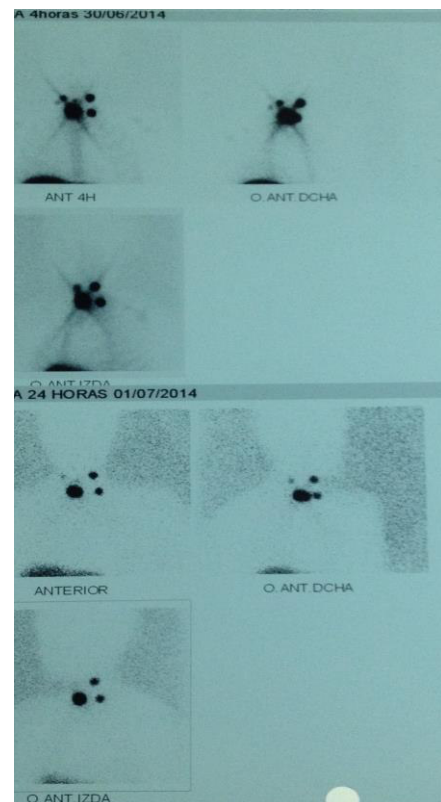


Figura 40. Gammagrafía planar a las 4 y 24 horas de la inyección del isótopo. Se localizan 2 GC, uno en el nivel II izdo y otro en el nivel IV izdo.

Para la realización de la linfogammagrafía se utilizaron dos tipos de gammacámaras, según disponibilidad:

Siemens E.CAM gammacamara (Figura 41). Cámara de doble cabezal, para gammagrafía tomográfica (SPECT), cuerpo completo (whole body scanner) e imagen planar.

El sistema de cámara E.Cam cuenta con un gantry de anillo compacto y abierto para uso universal con detector montado en el exterior para los exámenes completos de los pacientes, ya sea en posición sentada y de pie, así como en silla de ruedas o camilla del hospital. Este detector permite además inclinarse en sentido craneal y caudal.

Todos los ejes de movimiento del equipo pueden ser manipulados a través de un control inalámbrico tipo teléfono. En lugar de membranas se incluyen sensores infrarrojos de auto-contorno, lo que permite que el detector recorra al paciente a unos cuantos centímetros de distancia sin tocarlo. Además, se incorporan las estaciones de adquisición y procesamiento eSoft basadas en plataforma Windows.

Symbia® S, sistema doble cabezal, dedicado a imagen planar y SPECT (Figura 42). Pertenece a una familia posterior al sistema E.Cam y que incorpora un sistema que permite la posibilidad de crecer a un sistema híbrido SPECT/TAC y el diseño de su colimador le permite adquirir sensibilidades elevadas.

Los parámetros técnicos de adquisición son:

- colimador: de baja energía.
- ventana de energía: 140 +/- 10% Kev.
- Matriz: 256 x 256.



Figura 41. Gammacámara E.Cam Dual.



Figura 42. Gammacámara Symbia S.

A las 24 horas de la inyección del radiotrazador, es decir, el día de la intervención quirúrgica y antes de ir a quirófano, a cada paciente se le realizó una nueva linfogammagrafía planar para compararla con la previa realizada el día antes y de este modo poder objetivar posibles cambios en la localización del o los GC para proceder finalmente a su marcaje en piel con tinta indeleble (Figura 43).



Figura 43. Marcaje en piel de los GC con tinta indeleble. Un GC en el compartimento central y dos en el compartimento lateral izquierdo.

c) Detección intraoperatoria con sonda portátil

Una vez en quirófano se realizó en todos los casos la tiroidectomía total y disección central profiláctica, según protocolo del HUB, establecido en el Comité de Cirugía Endocrino.

Antes de la localización del o los GC, se realizó la tiroidectomía total para evitar interferencias por la radiación emitida por la glándula. Previo a la disección ganglionar central, se rastreó con la sonda portátil de la gammacámara todos los compartimentos ganglionares cervicales de forma sistemática (Figura 44). Se localizaron los GC y se procedió a su extirpación (Figura 45). Se consideraron GC a todos aquellos ganglios con un conteo superior al 10% del conteo máximo. Tras extirpar cada GC se comprobó fuera del campo quirúrgico el conteo de cada adenopatía con la finalidad de evitar interferencias por la radiactividad emitida por otros ganglios cercanos (Figura 46). A lo largo de todo este proceso los médicos de medicina nuclear participaron activamente para la localización de los GC en quirófano.



Figura 44. Rastreo con la sonda portátil en el lecho quirúrgico para la localización de los GC.

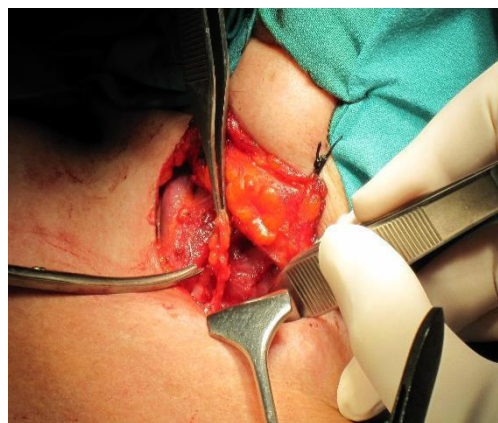


Figura 45. Disección y extirpación de los GC.



Figura 46. Confirmación fuera del campo quirúrgico del número de cuentas (cps) del GC.

La sonda portátil de la gammacámara utilizada fue neo2000® Gamma Detection System (Johnson) (Figuras 47 y 48). Las especificaciones técnicas de la unidad de control y de la sonda portátil se detallan en las Tablas 37 y 38.



Figura 47. Unidad de control gamma detectora modelo neoprobe 2000.

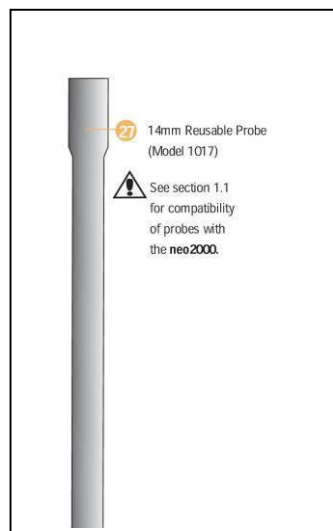


Figura 48. Sonda portátil gamma detectora modelo neoprobe 2000.

Parámetros del detector portátil	Especificaciones
Cristal	Cadmio Zinc Telurio(CdZnTe)
Rango de energía	27-364KeV
Eficiencia detectora para ^{99m} Tc (140KeV energía rayos gamma)	>60%
Rango de temperatura óptima	15 a 40°C
Diámetro	11mm, no angulada

Tabla 37. Características técnicas de la sonda portátil de la gammacámara neoprobe 2000.

Parámetros de la unidad de control	Especificaciones
Potencia de funcionamiento	50-60 Hz
Consumo de energía	10-36 vatios
Sonido	70dB
Contador	Cero a ($2^{32}-1$)
Rango de energía	12-600KeV
Contaje máximo	99,999cps
Altura, ancho, profundidad	23,5cm, 31,1cm, 25,7cm
Peso	3Kg
Rango de temperatura de funcionamiento	10 a 40°C

Tabla 38. Características técnicas de la unidad de control neoprobe 2000.

No hubo ninguna complicación relacionada con el procedimiento. Los GC se enviaron en fresco para su estudio intraoperatorio en botes individuales señalándose de forma pormenorizada tanto la localización en el compartimento ganglionar correspondiente, como el conteaje en cuentas por segundo (Figura 49).



Figura 49. Pieza quirúrgica: tiroides y 3 GC con sus cps.

Posteriormente se completó la cirugía con la realización de la disección del compartimento central (según protocolo), y en los casos en los que el GC correspondiente al compartimento lateral del cuello fue positivo, se completó la disección ganglionar lateral del lado afecto.

La pieza quirúrgica (glándula tiroides y los ganglios obtenidos de la disección ganglionar del cuello) se envió en formol, en botes adecuadamente señalizados para su estudio histológico (Figura 50).



Figura 50. Pieza quirúrgica: tiroides y tejido linfograso del compartimento central.

d) Estudio intraoperatorio del ganglio centinela

Una vez localizados y extirpados, los GC eran enviados en fresco en botes individuales y bien señalizados, al Servicio de Anatomía Patológica para su estudio intraoperatorio. La patóloga los ordenaba según el número de cuentas por segundo, designándolos a cada uno como una muestra con su numeración correspondiente. Cada una de las adenopatías era seccionada por el eje mayor y se realizaban extensiones citológicas. Después todo el material (las dos mitades) se congelaban y se cortaban en el criostato y se teñían con hematoxilina-eosina. Los técnicos presentan a la vez las citologías y el tejido obtenido por congelación a la patóloga, que tras su estudio microscópico, informaba al cirujano de los resultados (unos 20-30 minutos después, según el número de GC analizados). Con el resultado de positividad en GC del compartimento central, el procedimiento quirúrgico no varió, ya que por protocolo siempre se realizó la disección del compartimento central.

Ante la positividad (macro y micrometástasis) de los GC localizados en el compartimento lateral del cuello, se procedió a ampliar la herida quirúrgica y realizar la disección ganglionar lateral modificada del lado afecto. En ningún caso se obtuvieron GC positivos en ambos compartimentos laterales en un mismo paciente.

e) Estudio definitivo del ganglio centinela

Tras informar a los cirujanos el material estudiado como intraoperatorio se descongelaba y se introducía en su recipiente con formol. Al día siguiente, se incluía dicho material con el resto de la pieza quirúrgica obtenida en quirófano (tiroides y compartimento central y/o lateral) para su estudio diferido. Si el o los GC fueron positivos en el estudio intraoperatorio, únicamente se les realizaba la técnica empleada de rutina (hematoxilina-eosina).

Si fue informado como negativo, se les aplicó un protocolo que consistió en tres niveles de rebajado tisular teñidos con hematoxilina-eosina y una técnica de inmunohistoquímica (queratina cóctel, AE1-AE3). Una vez finalizado el análisis de los ganglios y la glándula tiroides, se realizó un informe con los resultados del estudio intraoperatorio y definitivo. Igualmente se incluyó en el informe la positividad o negatividad de la mutación BRAF (V600E) en el material analizado.

f) Tratamiento postoperatorio

En el momento del alta a los pacientes se les pautó levotiroxina (L-T4) a dosis supresoras.

A todos los pacientes del estudio excepto a cinco, se les pautó tratamiento ablativo con ^{131}I a dosis de 100 mCi al mes de la intervención quirúrgica y se les hizo un rastreo corporal total posterior con determinación de tiroglobulina y anticuerpos antiTg una semana después del radioyodo.

Las causas de no administrar ^{131}I fueron: en tres pacientes por edad (80 años) sin factores de riesgo (estadio I), en una paciente por embarazo y en otro caso por estar en tratamiento por metástasis óseas secundarias a una neoplasia de mama.

48 horas antes del radioyodo se les pautaron dos dosis de TSHrh (0,9mg en cada dosis) y a los 7 días se les realizó el rastreo corporal total. Se determinó la Tg y el título de Ac antiTg a las 72 horas de la segunda dosis de TSHrh, 48 horas tras la administración del ^{131}I .

g) Seguimiento de los pacientes

Los pacientes siguieron un control en consultas externas de cirugía al mes de la intervención, además de ser remitidos a las consultas externas de otorrinolaringología para la valoración de las cuerdas vocales.

Posteriormente fueron reevaluados a los 2 y 6 meses de la cirugía. Además fueron controlados por los endocrinólogos en una consulta específica de cáncer de tiroides del HUB según protocolo (a los 2 meses de la administración del radioyodo, y anualmente). A los dos meses se determinaron los niveles de Tg y Ac antiTg sin estímulo y al año nuevos niveles de Tg y Ac antiTg con estimulación con TSHrh y se solicitó ecografía cervical. Si los anticuerpos se mantenían positivos, se realizó seguimiento y sólo cuando fueron negativos se realizó la estimulación para determinar los niveles de Tg. Se consideró curación cuando los niveles de Tg y Ac antiTg eran indetectables (según sensibilidad funcional).

En caso de que la determinación de Tg fuese mayor de 10ng/mL y la ecografía cervical negativa para recidiva tumoral, se solicitaría un barrido corporal total con ^{131}I y en los casos de que esta prueba fuese negativa se solicitaría un PET ante la sospecha de recidiva.

A los pacientes con determinaciones de Tg entre 2 y 10ng/mL se les mantuvo en seguimiento con mediciones de Tg basal cada 6 meses y estimulada cada 2 años. Se consideraron libres de enfermedad a aquellos pacientes con Tg estimulada inferior a 1ng/mL y Ac antiTg indetectables, con ecografía sin evidencia de afectación ganglionar o restos tiroideos. En las analíticas solicitadas en los controles, también se valoraron los niveles de PTH y calcio, cuando fue preciso, así como el grado de supresión de la TSH.

El periodo de seguimiento de los pacientes del estudio tuvo un máximo de 36 meses y un mínimo de 3 meses.

El protocolo de seguimiento utilizado fue similar al publicado por Pacini et al.⁹⁷, en 2012 (Figura 51).

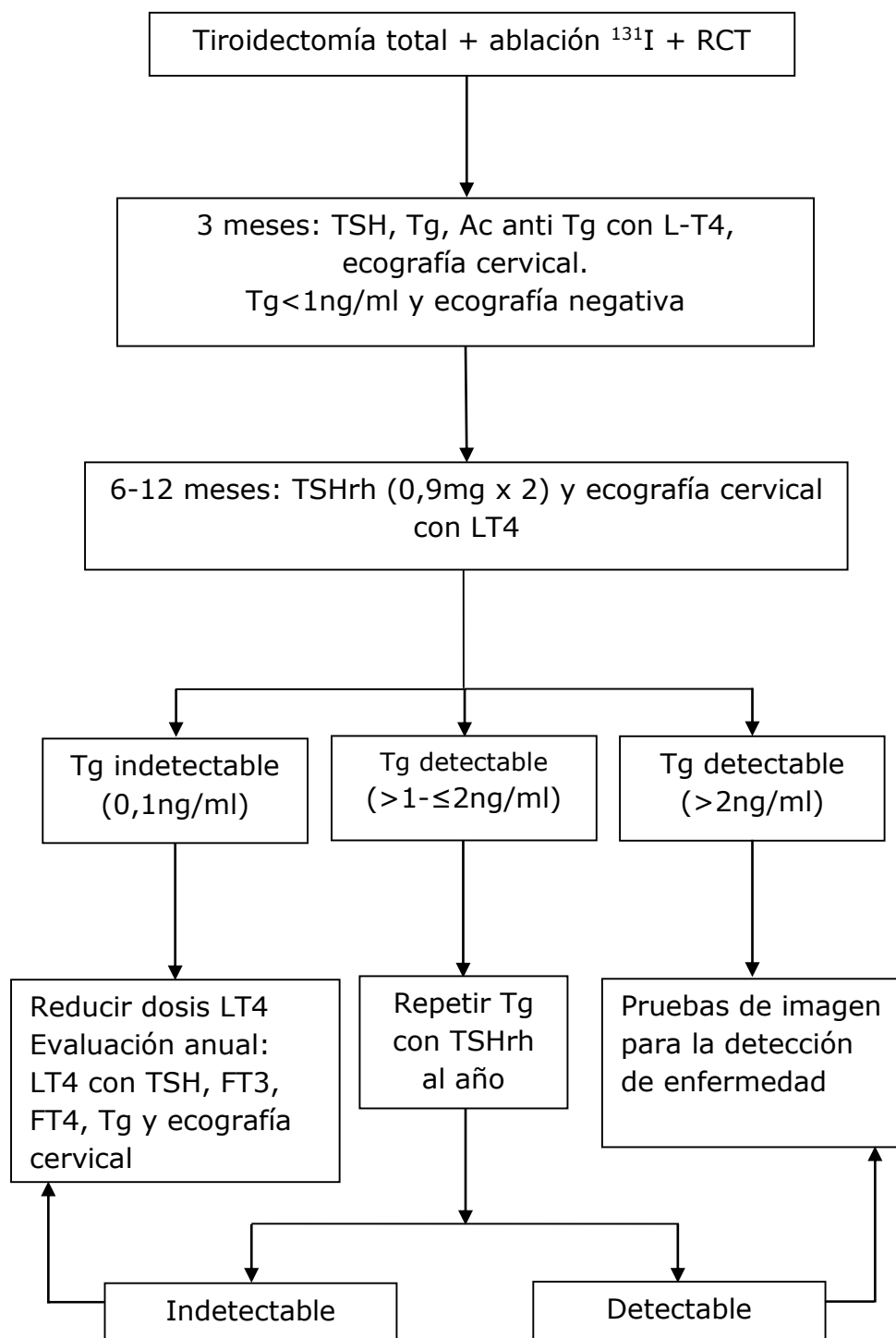


Figura 51. Algoritmo diagnóstico basado en la determinación de Tg basal y estimulada con TSHrh en el primer control post-tratamiento (6-12 meses) en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides⁹⁷.

6.- Recogida de datos y análisis estadístico

Se configuró una tabla Excel 2007 específica para el estudio para la recogida de datos, anónima y en la que se incluyeron las siguientes variables.

6.1.- Variables del estudio

- Datos de filiación y antecedentes:
 - Edad
 - Sexo
 - Antecedentes familiares de patología benigna o maligna tiroidea.
 - Enfermedad tiroidea concomitante (bocio, tiroiditis, nódulo tiroideo único, enfermedad de Graves-Basedow).
- Datos de los estudios preoperatorios:
 - Clínica (asintomático, hiper o hipotiroidismo, síndrome compresivo, crecimiento rápido).
 - Datos ecográficos: tamaño del nódulo, localización en la glándula tiroidea, número de nódulos. T ecográfico (según la clasificación TNM 7ª edición).
 - BAG/PAAF.
 - Determinación de tiroglobulina intraganglionar y localización de los ganglios analizados.
 - Analítica preoperatoria: TSH, T4, Tg, anticuerpos antiTg y anti-tiroideos, albumina, calcio, fósforo, vitamina D y paratohormona (PTH).
 - Linfogammagrafía: dosis del radiofármaco, número, localización de los GC.
- Datos con relación a los GC: número, localización y contaje de los GC. Tamaño, resultado intraoperatorio y definitivo.

- Datos anatomopatológicos definitivos:
 - Tamaño tumoral, tipo histológico, localización en el tiroides, multicentricidad, bilateralidad, afectación extracapsular, invasión vascular, presencia de desmoplasia estromal, clasificación TNM y estadio definitivo, estudio histológico del resto de tiroides. Número de glándulas paratiroides en la pieza quirúrgica.
 - Análisis histológico de la disección central y/o lateral: número de ganglios, positividad o negatividad para metástasis, localización.
- Datos de las complicaciones: lesiones de los nervios recurrentes y laríngeos superiores transitorias y definitivas, hipoparatiroidismo transitorio y definitivo, hematoma cervical, infección y/o seroma de la herida quirúrgica.
- Tratamiento con radioyodo ^{131}I : dosis empleada, Tg y anticuerpos antiTg antes y después del yodo. Resultado del rastreo corporal total tras el tratamiento.
- Datos del seguimiento: Tg y anticuerpos antiTg y ecografía cervical.

6.2.- Análisis estadístico

Se utilizaron frecuencias y porcentajes para el análisis descriptivo de las variables cualitativas, y medias y desviaciones estándar (DE), así como el rango para las variables cuantitativas.

Para analizar la relación entre variables cualitativas se utilizó el test chi-cuadrado o el test exacto de Fisher. Para la comparación de variables cuantitativas según variables cualitativas se utilizó el test no paramétrico de Wilcoxon si la variable cualitativa era dicotómica, y el test no paramétrico de Kruskal-Wallis en caso de que la variable cualitativa fuera politómica.

Tras realizar el estudio histológico definitivo, se analizó el resultado de la técnica del GC mediante la estimación de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.

Se compararon los niveles de Tg y de anticuerpos antiTg basales con respecto a los obtenidos tras el tratamiento quirúrgico pero antes del tratamiento con ^{131}I , así como los pre tratamiento con ^{131}I con los post tratamiento con ^{131}I , mediante el test no paramétrico de los rangos con signo de Wilcoxon para muestras relacionadas.

Para todos los análisis se consideró un resultado estadísticamente significativo para $p < 0,05$. Los análisis se realizaron mediante el programa SAS for Windows statistical software, versión 9.2 (SAS Institute, Inc., Carey, NC).

7.- Limitaciones del estudio

Las limitaciones de este estudio han sido las siguientes:

- Posibles complicaciones de la técnica. No hubo ninguna complicación relacionada con la técnica empleada.
- La curva de aprendizaje de aplicación de la técnica.
- La dificultad de identificar las metástasis ganglionares por la técnica de congelación, especialmente en el caso de las micrometástasis.
- La no participación de alguno de los pacientes que cumplían los criterios de inclusión. Todos ellos dieron su consentimiento y ninguno fue excluido del estudio.
- El tamaño muestral: el tamaño muestral de este estudio es pequeño y puede influir en los resultados, sin embargo basándonos en las publicaciones más recientes, un tamaño muestral entre 30 y 50 pacientes se considera suficiente para la validación de la técnica de ganglio centinela²⁸⁰.

- El número de ganglios centinelas localizados. La media de ganglios centinelas obtenidos fue de 4,47 por paciente (rango entre 1 y 11). La posibilidad de localizar 11 ganglios en un mismo paciente supone una dificultad añadida ya que implica una prolongación del tiempo quirúrgico y una espera excesiva hasta la obtención del resultado anatomopatológico intraoperatorio así como una sobrecarga al Servicio de Anatomía Patológica.

RESULTADOS

1.- Resultados de la valoración peroperatoria

En el estudio preoperatorio del nódulo tiroideo además de la ecografía cervical que se realizó en todos los pacientes, se añadió el estudio citológico del nódulo sospechoso (PAAF) en 2 (3,51%) y biopsia con aguja gruesa en 55 (96,49%). Tras el diagnóstico de CPT, para la estadificación preoperatoria, se utilizó la ecografía cervical incluyendo valoración del compartimento ganglionar cervical central y de los compartimentos laterales, con medición de tiroglobulina intraganglionar en aquellos ganglios sospechosos clínica y/o ecográficamente.

Se realizó la determinación de Tg intraganglionar en 10 pacientes (17,54%) en los cuales resultó negativa, permitiendo ser incluidos en el estudio, siguiendo los criterios de inclusión establecidos. Las localizaciones de dichos ganglios fueron en el nivel III en 3 pacientes, en el nivel II en 2, en el nivel IV en 2 y en el nivel V en otros dos.

Del total de los 57 pacientes estudiados, dos presentaron 2 tumores en el estudio preoperatorio, por lo que contabilizando 59 tumores, el tamaño medio obtenido con la medición por ecografía fue de 17,47mm con una DE de 13,23.

Según el estudio ecográfico un 35,09% de los tumores resultaron ser microcarcinomas, es decir eran tumores con un tamaño ≤ 10 mm.

La localización de los tumores en la glándula tiroides se describe en la Tabla 39 y en la Figura 52.

Localización tumoral en la glándula tiroides	Nº de pacientes
Polo superior derecho	8 (13,56%)
Polo inferior derecho	20 (33,90%)
Polo superior izquierdo	9 (15,25%)
Polo inferior izquierdo	14 (23,73%)
Istmo	8 (13,56%)

Tabla 39. Distribución por localización tumoral en la glándula tiroides.

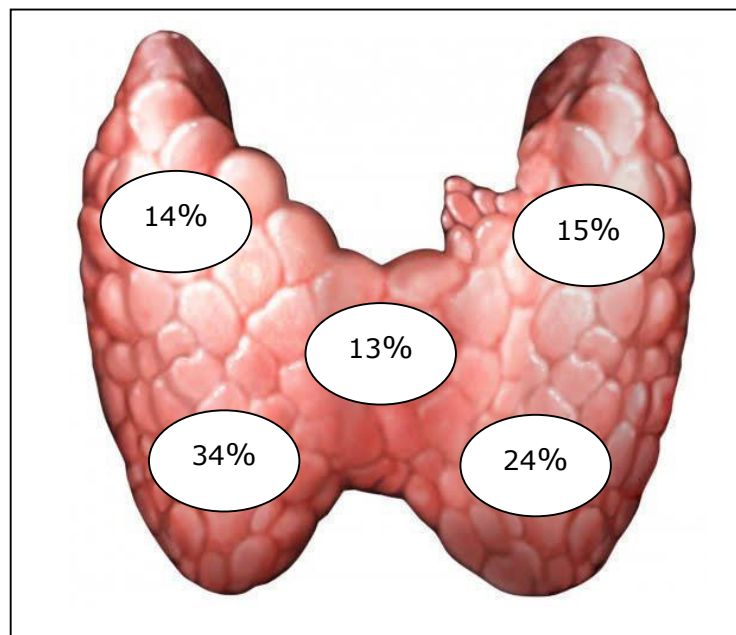


Figura 52. Distribución en porcentajes (%) de las localizaciones tumorales en la glándula tiroides.

1.1.- Estadificación ecográfica preoperatoria

Los pacientes del estudio donde se consiguió drenaje del radiotrazador fueron 53 (96,36%), de ellos los <45 años fueron un total de 20 (37,73%).

Todos se incluyeron en el estadio I, en el estudio preoperatorio, según la clasificación TNM de la AJCC/UICC³⁹ (Tabla 40).

Estadificación preoperatoria en pacientes <45 años	Nº pacientes
T1a N0	7 (35%)
T1b N0	8 (40%)
T2 N0	4 (20%)
T3 N0	1 (5%)

Tabla 40. Estadificación preoperatoria de los pacientes <45 años por ecografía.

Los pacientes en los que se objetivó drenaje del radiotrazador, con edad ≥ 45 años fueron 33 (62,27%). En la estadificación preoperatoria se incluyeron en el estadio I a 26 (78,79%) y en el estadio II a 7 (21,21%) (Tabla 41).

Estadificación preoperatoria en pacientes ≥ 45 años	Nº pacientes
Estadio I	26 (78,79%)
T1a N0	13 (50%)
T1b N0	13 (50%)
Estadio II	7 (21,21%)
T2 N0	7 (100%)

Tabla 41. Estadificación preoperatoria de los pacientes ≥ 45 años por ecografía.

1.2.- Resultados de la linfogramagrafía prequirúrgica y detección intraoperatoria con sonda portátil de los GC

Para la localización de los GC se utilizaron 4mCi de ^{99}Tc con nanocoloide a una dosis de 0,2 y 0,4mL, en función del tamaño tumoral. Se emplearon 0,2mL en aquellos tumores $\leq 2\text{cm}$ y 0,4mL cuando el tamaño era $>2\text{cm}$. La dosis media fue de 0,20mL con una DE de 0,065. En el estudio se incluyeron un total de 57 pacientes, en 4 (7,02%) no hubo detección con la sonda portátil de la gamma cámara en quirófano. En dos de ellos (3,51%), por fallo en la colocación del radiotrazador, ya que este se introdujo en el torrente sanguíneo, comprobado por la captación hepática en la linfogramagrafía (Figura 53). En los otros dos casos (3,51%), el isótopo sí se colocó intratumoral, y pese a ello, en uno no se objetivó drenaje en la gammagrafía realizada a las 2 horas y en el otro paciente, se localizó drenaje en la primera gammagrafía, pero no en la realizada a las 24 horas, considerándolo un lavado rápido del radioisótopo.



Figura 53. Captación hepática por paso del radiotrazador a sangre y ausencia de drenaje linfático.

Los dos pacientes en los que el radiotrazador pasó a sangre fueron excluidos del estudio. El tratamiento que se les aplicó fue la tiroidectomía total con disección del compartimento central profiláctica. Dichos casos fueron mujeres de 43 y 52 años. En la primera hubo adenopatías positivas para metástasis (2 de 10), mientras que en la segunda no se aislaron ganglios afectados en el compartimento central (0 de 12). El estudio histológico definitivo fue: T2 N1a (estadio I) y T2 N0 (estadio II) respectivamente.

Las pacientes en las que no hubo drenaje pese a estar bien administrado (Figura 54) el radioisótopo intratumoralmente, fueron mujeres de 44 y 41 años. Ambos casos fueron incluidos en el estudio. En la primera paciente no se encontraron ganglios positivos en la disección central (0 de 4), mientras que en la segunda se hallaron dos adenopatías positivas de 20. El estudio histológico definitivo fue: T3 N0 (estadio I) y T3 N1a (estadio I) respectivamente.

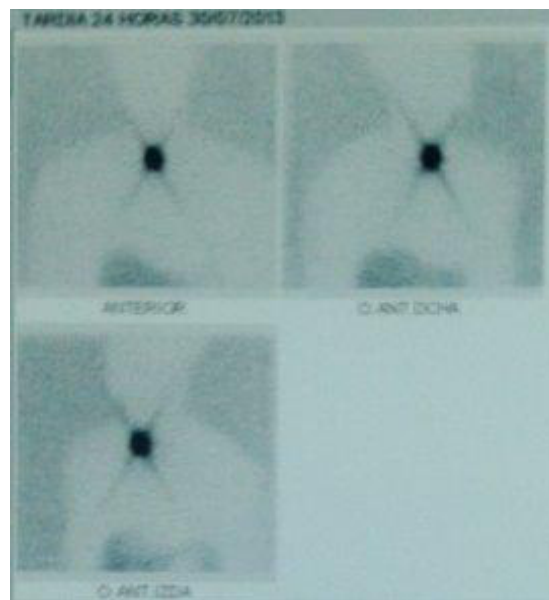


Figura 54. Ausencia de drenaje en la linfogammagrafía.

2.- Resultados de la detección del ganglio centinela

2.1.- Resultados generales

- Detectabilidad del ganglio centinela

Excluyendo los dos pacientes en los cuales no se aplicó correctamente el radiotrazador, y teniendo en cuenta los 55 restantes del estudio, no se obtuvo drenaje en 2 de ellos (3,64%), por lo que la detectabilidad de la prueba fue del 96,36%. En todos los pacientes que presentaron drenaje en la linfogammagrafía realizada a las 24 horas de la inyección del trazador, se obtuvo lectura con la sonda portátil durante el acto quirúrgico.

- Número de ganglios centinelas localizados

Se aislaron un total de 237 ganglios centinelas en los 53 pacientes en los que hubo drenaje. La media de GC fue de 4,47 con una DE de 2,47 con un rango entre 1 y 11. En el 79,24% de los pacientes se obtuvieron ≤ 6 GC mientras que en el 20,76% se registraron > 7 GC. La distribución en porcentajes por paciente se detalla en la Tabla 42.

Nº de GC localizados	Nº de pacientes
1	7 (13,21%)
2	6 (11,32%)
3	6 (11,32%)
4	11 (20,75%)
5	5 (9,43%)
6	7 (13,21%)
7	5 (9,43%)
8	3 (5,66%)
9	1 (1,89%)
10	1 (1,89%)
11	1 (1,89%)

Tabla 42. Distribución por paciente y nº de GC localizados.

- Tamaño de los ganglios centinelas

El tamaño medio de los GC fue de 7,06mm con una DE de 3,27 y con un rango entre 2 y 25.

- Localización de los ganglios centinelas

En el 96,23% de los pacientes se localizaron GC en el compartimento central frente a un 3,77% en los que no se obtuvo drenaje en dicho compartimento.

El 60,38% de los pacientes presentaron drenaje en el compartimento lateral y el 39,62% no drenó en dicho compartimento. 30 pacientes (50,60%) tuvieron drenaje tanto en el compartimento central como lateral, mientras que sólo 2 (3,77%) drenó en el compartimento lateral sin localizar ningún GC en el compartimento central. En ninguno de los pacientes del estudio se objetivó drenaje en el compartimento V. La distribución de los GC por niveles ganglionares se detalla en la Tabla 43.

Localización por niveles ganglionares de los GC	Nº ganglios centinelas
Nivel VI-VII derecho	89 (37,29%)
Nivel VI-VII izquierdo	58 (24,58%)
Nivel II derecho	14 (5,93%)
Nivel III derecho	19 (8,05%)
Nivel IV derecho	6 (2,54%)
Nivel II izquierdo	5 (2,12%)
Nivel III izquierdo	22 (9,32%)
Nivel IV izquierdo	12 (5,08%)
Nivel VII	7 (2,97%)
Ganglio délfico	5 (2,12%)

Tabla 43. Localización de los GC por niveles ganglionares cervicales.

- Ganglios centinelas con fenómeno Skip (salto metastásico)

En dos pacientes se detectaron GC con afectación metastásica en el compartimento lateral sin que existieran adenopatías afectadas en el compartimento central. Ambos presentaban un tumor en el lóbulo tiroideo izquierdo, uno en el polo superior y otro en el polo inferior. En el caso del tumor en polo superior izquierdo el GC positivo se localizó en el nivel II izquierdo, mientras que en el paciente con tumor en el polo inferior izquierdo el GC con fenómeno Skip se localizó en el nivel IV izquierdo (homolateral al tumor en ambos casos).

La tasa de GC con fenómeno Skip o salto metastásico en nuestro estudio fue de 3,77%.

- Metástasis en ganglios centinelas

En 25 (51,02%) de los pacientes del estudio en los que drenó el radiotrazador, los ganglios centinelas resultaron positivos (se excluyen los falsos negativos). De ellos en 14 (28,57%) la localización fue en el compartimento central y en 11 (22,45%) en el compartimento lateral. Cuando los GC se localizaron en el compartimento central, en 11 pacientes (52,38%) el GC fue el único positivo de todas las adenopatías registradas en la disección central. De los pacientes con GC positivos en el compartimento lateral, sólo en 8 se completó el tratamiento quirúrgico con la disección lateral del compartimento afecto, debido a que en los 4 restantes, el hallazgo de positividad se obtuvo en el estudio diferido (fueron FN en la intraoperatoria), por lo que se decidió esperar a la evolución de los mismos, en base a los factores de riesgo, en lugar de realizar una segunda intervención. De esos 8 pacientes, en 6 (75%) el GC fue el único ganglio positivo tras la disección del compartimento lateral.

- Complicaciones

No hubo ninguna complicación en relación a la aplicación de la técnica del ganglio centinela, ni existió mortalidad en nuestra serie.

2.2.- Resultado del análisis estadístico del estudio intraoperatorio de los ganglios centinelas

En el estudio intraoperatorio de los 237 ganglios centinelas, 35 (14,77%) resultaron ser verdaderos positivos, 182 (76,79%) verdaderos negativos, 20 (8,44%) falsos negativos y ninguno fue falso positivo.

La sensibilidad del estudio por congelación de los GC fue del 63,64%, la especificidad del 100%, el valor predictivo positivo (VPP) del 100% y el valor predictivo negativo (VPN) del 90,10%.

2.3.- Resultado del análisis estadístico del estudio definitivo de los ganglios centinelas

Tras el estudio histológico de la pieza quirúrgica y el resto de ganglios obtenidos en la disección del compartimento central (en todos los casos) y del compartimento lateral (se realizó cuando se registró algún GC positivo en dicha localización), así como de los GC que dieron negativo en el estudio por congelación, 25 pacientes (47,17%) fueron verdaderos positivos, 24 (45,28%) fueron verdaderos negativos, 4 (7,55%) resultaron ser falsos negativos y no hubo ningún falso positivo.

La sensibilidad de la de la técnica del GC en nuestro estudio, fue del 86,21%, la especificidad del 100%, el VPP fue del 100% y el VPN del 85,71%. La precisión diagnóstica fue del 92,45%.

Los resultados del estudio intraoperatorio y definitivo de los GC se comparan en la Tabla 44.

	Resultado intraoperatorio de los GC	Resultado definitivo de los GC
Sensibilidad	63,64%	86,21%
Especificidad	100%	100%
Valor predictivo positivo (VPP)	100%	100%
Valor predictivo negativo (VPN)	90,10%	85,71%

Tabla 44. Resultados del estudio intraoperatorio y definitivo de los GC.

2.4.- Estudio histológico de la pieza quirúrgica

- Tamaño tumoral

El peso medio de la glándula tiroides fue de 30,24gr con una DE de 42,22 con un rango entre 6,4 y 321.

El tamaño medio tumoral fue de 16,67mm con una DE de 12,20 y un rango entre 5 y 60. El 31,58% correspondieron a microcarcinomas y el 68,42% a tumores >10mm. No hubo diferencias en el tamaño tumoral definitivo respecto al tamaño descrito en el estudio preoperatorio por ecografía.

- Variantes histológicas

La mayor parte de los tumores (38,60%) presentaron un patrón mixto (clásico y variante folicular) en el estudio histológico.

El 33,33% fueron carcinomas papilares clásicos, el 26,32% presentaron la variante folicular del CPT y hubo un paciente (1,75%) con variante esclerosante difusa (Tabla 45).

Variante histológica del CPT	Nº pacientes
Papilar clásica	19 (33,3%)
Papilar variante folicular	15 (26,32%)
Mixta	22 (38,60%)
Esclerosante difusa	1 (1,75%)

Tabla 45. Variantes histológicas del CPT.

En el estudio definitivo, se describieron además otros tumores en 21 pacientes, que habían pasado inadvertidos en el estudio preoperatorio, cuyas variantes histológicas correspondieron en un 33,33% a la variante clásica y el mismo porcentaje para la variante folicular y mixta.

Los tumores fueron multicéntricos en el 50,88% de los casos y bilaterales en el 43,86%.

Se tuvieron en cuenta además, otras descripciones histológicas que podrían influir en el riesgo de recidiva o mal pronóstico, y que se detallan en la Tabla 46.

Otros datos histológicos de los tumores (CPT)	Nº pacientes
Invasión vascular	16 (28,07%)
Invasión capsular	5 (8,77%)
Desmoplasia estromal	31 (54,39%)
Tumores encapsulados	32 (56,14%)
Tumores multicéntricos	29 (50,88%)
Tumores bilaterales	25 (43,86%)

Tabla 46. Otros datos histológicos de los tumores (CPT).

En el estudio definitivo del resto de tejido no tumoral de la glándula tiroides, los hallazgos histológicos registrados se describen en la Tabla 47.

Estudio histológico del tejido no tumoral	Nº pacientes
Tiroiditis	18 (31,58%)
Hiperplasia	19 (33,33%)
Adenoma	3 (5,26%)
Tejido tiroideo normal	17 (29,82%)

Tabla 47. Estudio histológico del tejido no tumoral.

2.5.- Estadificación definitiva

Tras el estudio definitivo de la pieza quirúrgica (tiroides, ganglios centinelas y tejido linfograso del compartimento central y compartimento lateral) los pacientes fueron ordenados según la clasificación TNM tal y como se detalla en la Tabla 48.

Estadificación postoperatoria según la clasificación TNM	Nº pacientes
T	
T1a	23 (38,6%)
T1b	18 (31,58%)
T2	9 (17,54%)
T3	3 (12,28%)
N	
N0	24 (45,28%)
N1a	17 (32,08%)
N1b	12 (22,64%)

Tabla 48. Estadificación postoperatoria según la clasificación TNM¹⁷².

La estadificación definitiva, agrupando a los pacientes según el tamaño tumoral, y la existencia o no de afectación ganglionar metastásica, se detalla en la Tabla 49.

En la clasificación de los pacientes por estadio tumoral, el 66 % se incluyó en el estadio I, el 10% en el estadio II y el 24% restante en el estadio III (Tabla 50).

Estadificación postoperatoria agrupados por el tamaño tumoral y afectación ganglionar	Nº pacientes
T1	
T1a N0	11 (20,75%)
T1a N1a	6 (11,32%)
T1a N1b	6 (11,32%)
T1b N0	5 (9,43%)
T1b N1a	8 (15,1%)
T1b N1b	5 (9,43%)
T2	
T2 N0	6 (11,32%)
T2 N1a	3 (5,67%)
T2 N1b	0
T3	
T3 N0	2 (3,77%)
T3 N1a	0
T3 N1b	1 (1,89%)

Tabla 49. Estadificación postoperatoria definitiva agrupando a los pacientes según tamaño tumoral y afectación ganglionar.

Estadio definitivo	Nº pacientes
Estadio I	32 (60,38%)
Estadio II	5 (9,43%)
Estadio III	16 (30,19%)

Tabla 50. Estadificación definitiva por estadios.

La estadificación definitiva en los pacientes <45 años se presenta en la Tabla 51.

Estadificación definitiva en pacientes <45 años	Nº pacientes
T1a N0	4 (20%)
T1a N1a	2 (10%)
T1a N1b	4 (20%)
T1b N1a	4 (20%)
T1b N1b	2 (10%)
T2 N0	3 (15%)
T2 N1a	1 (5%)
T3 N0	0
T3 N1a	0
T3 N1b	0

Tabla 51. Estadificación definitiva de los pacientes <45 años.

Excluyendo los FN, el 36,84% de los pacientes <45 años no presentó afectación ganglionar metastásica, frente al 63,16% que si la presentaron.

Del grupo de pacientes con edad ≥45 años, el 56,67% fue N0, es decir sin afectación ganglionar, mientras que en el 43,33% restante si presentaron adenopatías metastásicas, pese a que en el estudio preoperatorio no se habían diagnosticado. La estadificación definitiva en los pacientes ≥45 años se describe en la Tabla 52.

Estadificación definitiva en pacientes ≥45 años	Nº pacientes
Estadio I	12 (33,36%)
T1a N0	7 (21,21%)
T1b N0	5 (15,15%)
Estadio II	5 (15,15%)
T2 N0	3 (9,09%)
T3 N0	2 (6,06%)
Estadio III	16 (48,48)
T1a N1a	4 (12,12%)
T1a N1b	2 (6,06%)
T1b N1a	4 (12,12%)
T1b N1b	3 (9,09%)
T2 N1a	2 (6,06%)
T2 N1b	0
T3 N1a	1 (3,03%)
T3 N1b	0

Tabla 52. Estadificación definitiva de los pacientes ≥45 años.

La aplicación de la técnica del ganglio centinela, permitió la detección de adenopatías afectas de metástasis tumoral, aun cuando los estudios preoperatorios habituales como la ecografía cervical, no las habían descrito. Es por ello, que la estadificación definitiva varía respecto a la preoperatoria en algunos casos. Las modificaciones en la estadificación definitiva respecto a la estadificación preoperatoria, por cada paciente y siguiendo la clasificación TNM se describe en la Tabla 53 (en amarillo se destacan los falsos negativos).

Caso	Paciente		Estadificación TNM preoperatoria	Estadificación TNM definitiva tras la BSGC
	Sexo	Edad		
1	M	71	T2 N0	T2 N1a
2	M	41	T1a N0	T1a N1a
3	M	42	T2 N0	T2 N1a
4	M	55	T1b N0	T1b N1a
5	M	66	T1b N0	T1b N1a
6	M	81	T1b N0	T1a N0
7	H	51	T3 N0	T3 N0
8	M	29	T1b N0	T1b N1a
9	M	50	T1a N0	T1a N0
10	M	53	T1b N0	T1b N0
11	M	80	T1a N0	T1a N0
12	M	18	T1b N0	T1b N1b
13	M	40	T1a N0	T1a N1a
14	M	48	T2 N0	T2 N1a
15	M	54	T1b N0	T1b N1a
16	M	39	T1b N0	T1b N1a
17	M	46	T1a N0	T3 N0
18	M	34	T1b N0	T1b N1b
19	H	80	T1a N0	T1a N0
20	M	43	T1b N0	T1a N0
21	M	21	T1b N0	T1a N0
22	M	67	T3 N0	T2 N0

Caso	Paciente		Estadificación TNM preoperatoria	Estadificación TNM definitiva tras la BSGC
	Sexo	Edad		
23	M	53	T1a N0	T1b N0
24	M	40	T1a N0	T1a N1b
25	M	49	T1b N0	T1b N1b
26	H	41	T1a N0	T1a N1b
27	H	41	T2 N0	T2 N0
28	M	36	T1b N0	T1b N1a
29	M	54	T1a N0	T1a N1a
30	M	64	T1b N0	T1a N0
31	M	53	T3 N0	T3 N1a
32	M	45	T1a N0	T1a N1b
33	H	40	T1a N0	T1a N0
34	M	47	T1b N0	T1b N1b
35	M	49	T1b N0	T1b N0
36	M	51	T2 N0	T2 N0
37	M	51	T1a N0	T1a N1a
38	M	51	T1a N0	T1a N1a
39	M	27	T2 N0	T1a N1b
40	M	35	T3 N0	T2 N0
41	M	47	T1a N0	T1a N1a
42	H	67	T2 N0	T2 N0
43	M	75	T1b N0	T1a N0
44	M	40	T1b N0	T1a N0
45	M	47	T1b N0	T1b N0
46	H	63	T1b N0	T1a N1b
47	M	79	T1b N0	T1b N0
48	M	80	T1b N0	T1b N1a
49	M	44	T1a N0	T1b N1a
50	M	50	T1a N0	T1b N1b
51	M	25	T2 N0	T2 N0
52	M	54	T1a N0	T1a N0
53	H	24	T1a N0	T1a N1b

Tabla 53. Estadificación preoperatoria y definitiva en cada paciente del estudio. Se incluye la edad y el sexo (M mujer, H hombre). En amarillo se destacan los FN.

Tras realizar la técnica del GC la N (según la clasificación TNM) se modificó. En el preoperatorio todos los pacientes eran N0, mientras que después de localizar y analizar los GC, un 48,98% se mantuvo como N0, el 28,57% pasó a ser N1a y el 22,45% se transformó en N1b. No se contabilizaron los casos 28, 31, 37 y 48 por ser FN. Las diferencias observadas en el estudio, fueron significativas ($p < 0,05$). Excluyendo los FN, un 48,98% de los pacientes presentaron concordancia entre la estadificación preoperatoria y la postoperatoria, mientras que un 51,02% de ellos no la presentaron (Tabla 54).

NO preoperatorio	NO postoperatorio	N1a postoperatorio	N1b postoperatorio
Nº pacientes	Nº pacientes	Nº pacientes	Nº pacientes
49 (92,45%)	24 (48,98%)	14 (28,57%)	11 (22,45%)

Tabla 54. Distribución en porcentajes de las variaciones en la estadificación pre y postoperatoria, respecto a la N (clasificación TNM).

2.6.- Drenaje linfático según la localización tumoral

Tal y como se definió en el apartado 2.4, el drenaje linfático de la glándula tiroides puede dirigirse hacia los diferentes grupos ganglionares linfáticos peritiroideos, contralaterales y hacia la red mucosa endotraqueal. En este estudio hemos podido describir, al aplicar la técnica del ganglio centinela, las principales vías de drenaje linfático en base a la localización tumoral en la glándula tiroides.

Excluyendo por tanto, a los pacientes en los que no se objetivó drenaje, del total restante (53 pacientes), cuando el tumor se localizó en el istmo (11,32%), el drenaje linfático se desarrolló tal y como se describe en la Tabla 55.

Nº pacientes con tumor en el istmo	Drenaje al compartimento central (% ganglios)	Drenaje al compartimento lateral (% ganglios)
6 (11,32%)	CC derecho 62,5% CC izquierdo 31,25% Ganglio délfico 6,25%	C lateral dcho 41,65% C lateral izdo 58,33%
TOTAL	57,14%	42,86%

Tabla 55. Distribución del drenaje linfático por compartimentos en los tumores localizados en el istmo tiroideo.

En 8 pacientes (15,10%) se registró el tumor en el polo superior del lóbulo tiroideo derecho. La descripción de las vías de drenaje, según dicha localización, se detalla en la Tabla 56.

Nº pacientes con tumor en el polo superior dcho	Drenaje al compartimento central (% ganglios)	Drenaje al compartimento lateral (% ganglios)
8 (15,10%)	CC derecho 60,72% CC izquierdo 35,71% Ganglio délfico 3,57%	C lateral dcho 90% C lateral izdo 10%
TOTAL	58,33%	41,67%

Tabla 56. Distribución del drenaje linfático por compartimentos en los tumores localizados en el polo superior derecho del tiroides.

En 20 pacientes (37,73%) el tumor se localizó en el polo inferior derecho, en estos casos el drenaje linfático se comportó como se describe en la Tabla 57.

Nº pacientes con tumor en el polo inferior dcho	Drenaje al compartimento central (% ganglios)	Drenaje al compartimento lateral (% ganglios)
20 (37,73%)	CC derecho 87,30% CC izquierdo 9,52% Ganglio délfico 3,18%	C lateral dcho 82,35% C lateral izdo 17,65%
TOTAL	78,75%	21,25%

Tabla 57. Distribución del drenaje linfático por compartimentos en los tumores localizados en el polo inferior derecho del tiroides.

Respecto a la localización tumoral en el polo superior izquierdo, 7 pacientes (13,21%) presentaron dicha situación. El drenaje linfático de estos tumores se detalla en la Tabla 58.

Nº pacientes con tumor en el polo superior izdo	Drenaje al compartimento central (% ganglios)	Drenaje al compartimento lateral (% ganglios)
7 (13,21%)	CC derecho 5,26% CC izquierdo 94,74%	C lateral dcho 7,69% C lateral izdo 92,31%
TOTAL	59,37%	40,63%

Tabla 58. Distribución del drenaje linfático por compartimentos en los tumores localizados en el polo superior izquierdo del tiroides.

En 12 pacientes (22,64%), el tumor se localizó en el polo inferior izquierdo. El drenaje linfático de dicho tumor se describe en la Tabla 59.

Nº pacientes (%) con tumor en el polo inferior izdo	Drenaje al compartimento central (% ganglios)	Drenaje al compartimento lateral (% ganglios)
12 (22,64%)	CC derecho 29,73% CC izquierdo 67,57% Ganglio délfico 2,70%	C lateral dcho 6,25% C lateral izdo 93,75%
TOTAL	69,81%	30,19%

Tabla 59. Distribución del drenaje linfático por compartimentos en los tumores localizados en el polo inferior izquierdo del tiroides.

En nuestra experiencia, el drenaje linfático de la glándula tiroides, se dirige en porcentajes muy similares tanto en el compartimento central como en el compartimento lateral, excepto en los tumores situados en el polo inferior derecho que drenan mayoritariamente al compartimento central, quizá debido a que el tamaño muestral es mayor. Igualmente todos drenan mayoritariamente al compartimento homolateral, pero en un porcentaje nada despreciable se produce drenaje a los compartimentos contralaterales al tumor, tal y como se describe en las Tablas 56, 57, 58 y 59.

Si hacemos referencia a los ganglios centinelas que resultaron positivos para metástasis, el comportamiento se hace más homogéneo. Así, en los tumores localizados en el lóbulo tiroideo derecho, el 50% fueron ipsilaterales al tumor, el 42,86% contralaterales y en el 7,14% sólo el ganglio délfico era el afectado. En los tumores del lóbulo tiroideo izquierdo, el 50% se localizaron ipsilaterales al tumor, el 41,67% contralaterales y sólo el délfico fue el afectado en el 8,33% de los pacientes.

Ante estos resultados consideramos que podemos ratificar la teoría clásica del drenaje de la glándula tiroides que define que éste es bilateral y tridimensional²⁰ y que el ganglio délfico debe incluirse siempre en la disección del compartimento central.

2.7.- Relación entre la mutación BRAF (V600E), variables histológicas y edad con la presencia de GC positivos

El 51,02% de los pacientes presentaron GC positivos. Relacionamos la presencia de dichos ganglios positivos con el resto de factores indicadores de mal pronóstico recogidos en el estudio (Tabla 60).

- Relación con la presencia de la mutación BRAF V600E

El 60% de los pacientes con la mutación presentó GC positivos. El 41,67% en los que el resultado del estudio de la mutación fue negativo tuvieron GC positivos. La diferencia no fue significativa ($p=0,19$).

- Relación con las variantes histológicas del CPT

La variante histológica más frecuente en la que los GC fueron positivos fue la papilar clásica (68,75%), pese a ser la de mejor pronóstico, seguida de la mixta (50%) y la folicular (25%). El único caso de variante esclerosante difusa, presentó GC positivos. En estos datos tampoco hubo significación estadística ($p=0,10$).

- Relación con la presencia de invasión capsular

En relación al factor invasión capsular, si encontramos diferencias significativas ($p<0,02$). Ante la presencia de este factor, el 76,92% tuvo GC positivos frente al 41,67% de pacientes que pese a no tener invasión vascular, si presentaron GC positivos.

- Relación con el factor invasión vascular

Pese a no existir diferencias significativas ($p=0,60$) aplicando el Test exacto de Fisher, el 75% de los casos en los que se registró invasión vascular presentaron GC positivos.

- Relación con el factor tumor encapsulado

Los porcentajes de positividad en los GC respecto a si el tumor era encapsulado o no, fueron muy similares, del orden de 50% y 52,38% respectivamente. No se registraron diferencias significativas ($p=0,86$).

- Relación con la presencia de desmoplasia estromal

El 55,17% de los tumores en los que se encontró la presencia de desmoplasia estromal en el estudio histológico del tumor presentaron GC positivos. En el 45% de los tumores no hubo desmoplasia estromal pero si fueron GC positivos. La diferencia no fue significativa ($p=0,48$).

- Relación con la presencia de multicentricidad tumoral

El 57,69% de los casos de tumores multicéntricos, presentaron GC positivos. El 43,58% de los tumores que no fueron multicéntricos tuvieron GC positivos. La diferencia no fue significativa ($p=0,32$).

- Relación con la bilateralidad tumoral

En el 54,55% de los tumores bilaterales, los GC resultaron positivos, en el 48,15% de los pacientes con tumor no bilateral tuvieron positividad en los GC. La diferencia no fue significativa ($p=0,65$).

- Relación con el factor edad

Tras analizar el factor edad con la presencia de GC positivos, pese a que el ser <45 años se considera un factor de buen pronóstico, en nuestro estudio este grupo presentó un porcentaje mayor de GC afectados (63,19%), en comparación con los de edad ≥ 45 años (43,33%). No hubo diferencias significativas ($p=0,17$).

- Relación con el tamaño tumoral

En el 88% de los pacientes con GC positivo el tamaño tumoral fue ≤ 2 cm (en la mitad fueron microcarcinomas y en la otra mitad tumores entre 1 y 2cm), mientras que en sólo el 12% los tumores fueron ≥ 2 cm.

Agrupando los tumores clasificados como T1 y T2 según la clasificación TNM, el 96% presentaron GC positivos en comparación con los T3 y T4 que fueron positivos el 4%. Las diferencias no fueron significativas ($p=0,52$).

	GC (+)		GC (-)		Significación estadística (chi ² y Test de Fisher)
BRAF V600E	Si	60%	Si	40%	p=0,19
	No	41,67%	No	58,33%	
Variantes histológicas	Clásica	68,75%	Clásica	31,25%	p=0,10
	Folicular	25%	Folicular	75%	
	Mixta	50%	Mixta	50%	
	Esclerosante difusa	100%	Esclerosante difusa	0%	
Invasión capsular	Si	76,92%	Si	23,08%	p<0,05
	No	41,67%	No	58,33%	
Invasión vascular	Si	75%	Si	25%	p=0,60
	No	48,89%	No	51,11%	
Tumor encapsulado	Si	50%	Si	50%	p=0,86
	No	52,38%	No	47,62%	
Desmoplasia estromal	Si	55,17%	Si	44,83%	p=0,48
	No	45%	No	55%	
Multicentricidad	Si	57,69%	Si	42,31%	p=0,32
	No	43,48%	No	56,52%	
Bilateralidad	Si	54,55%	Si	48,15%	p=0,65
	No	48,15%	No	51,85%	
Edad	<45 años	63,16%	<45 años	36,84%	p=0,17
	≥45 años	43,33%	≥45 años	56,67%	
Tamaño tumoral	T1 y T2	96%	T1 y T2	91,67%	p=0,52
	T3 y T4	4%	T3 y T4	8,33%	

Tabla 60. Relación entre la presencia de GC positivos o negativos con el resto de variables de mal pronóstico. GC (ganglio centinela).

2.8.- Relación de las variables histológicas y la edad con la presencia de la mutación BRAF (V600E)

En los pacientes del estudio se determinó la presencia de la mutación BRAF V600E. El 49,12% presentó dicha mutación frente al 50,88% en los que la prueba fue negativa. Relacionamos la presencia de la mutación BRAF V600E con los factores de riesgo o de mal pronóstico recogidos en el estudio.

- Relación con las variantes histológicas

La mutación se presentó con mayor frecuencia en la variante mixta (papilar clásica y folicular) con un porcentaje del 68,18 %, seguida de la variante papilar clásica (57,89%) y la variante folicular (13,33%). La paciente con CPT variante esclerosante difusa fue BRAF negativo. Las diferencias observadas tuvieron significación estadística ($p < 0,003$).

- Relación con la presencia de invasión capsular

El 28,07% de los pacientes presentó invasión capsular en el estudio histológico definitivo frente al 71,93% en los que la cápsula no se vio afectada por el tumor. El porcentaje con invasión capsular tumoral y la presencia o no de la mutación BRAF fue muy similar. El 50% fueron positivos para la mutación y el 48,78% negativos. No hubo significación estadística ($p = 0,93$).

- Relación con la invasión vascular

El 91,23% de los pacientes no presentó invasión tumoral vascular. El 60% de los pacientes con invasión vascular fue BRAF V600E positivo. El 48,98% en los que no se encontraron células tumorales intravasculares, fueron también BRAF positivos. Aplicando el Test exacto de Fisher la diferencia no fue significativa ($p = 0,67$).

- Relación con la presencia de cápsula en el tumor

El 53,13% de los pacientes con tumor encapsulado resultaron ser BRAF positivos, el 44% en los que el tumor no tenía cápsula fueron también BRAF positivos. Las diferencias no fueron significativas ($p=0,49$).

- Relación con la presencia de desmoplasia estromal

Del total de tumores con presencia de desmoplasia estromal, el 58,06% fueron BRAF positivos y el 38,46 BRAF negativo. No se encontraron diferencias significativas ($p=0,14$).

- Relación con la multicentricidad tumoral

El 58,62% de los pacientes con tumores multicéntricos presentaron la mutación BRAF V600E. El 39,29% de los casos en los que no hubo multicentricidad tumoral fueron BRAF positivos. Las diferencias no fueron significativas ($p=0,14$).

- Relación con la bilateralidad tumoral

El 64% de los pacientes con CPT bilateral fueron BRAF positivos, mientras que en el 37,50% en los que no hubo bilateralidad también presentaron dicha mutación. Las diferencias observadas fueron estadísticamente significativas ($p<0,04$).

- Relación con el resultado histológico del tejido tiroideo no tumoral

Pese a no haber significación estadística ($p=0,44$), llama la atención como el mayor porcentaje de mutaciones BRAF se registró en aquellos pacientes en los que en el estudio histológico del tejido tiroideo no tumoral no se evidenció ninguna alteración, siendo descrito como tejido dentro de la normalidad, tal y como se detalla en la Tabla 61.

- Relación con el factor edad

El 47,83% de los pacientes BRAF positivo fueron <45 años, mientras que el 50% fueron ≥ 45 años. No hubo diferencias significativas ($p=0,87$).

Histología del tejido tiroideo no tumoral

Mutación BRAF V600E	Tiroiditis	Hiperplasia	Tejido tiroideo sin alteraciones	Adenomas	Tejido granulomatoso
Si	47,05%	38,89%	64,71%	33,33%	100%
No	52,96%	61,11%	35,29%	66,67%	0%

Tabla 61. Porcentaje de pacientes con la mutación BRAF V600E según el resultado histológico del tejido tiroideo no tumoral.

Los datos expuestos se detallan en la Tabla 62.

	BRAF V600E +		BRAF V600E -		Significación estadística (chi ² y Test de Fisher)
Variantes histológicas	Clásica	57,89%	Clásica	42,11%	P<0,05
	Folicular	13,33%	Folicular	86,67%	
	Mixta	68,18%	Mixta	31,82%	
	Esclerosante difusa	0%	Esclerosante difusa	100%	
Invasión capsular	Si	50%	Si	50%	p=0,93
	No	48,78%	No	51,22%	
Invasión vascular	Si	60%	Si	48,08%	p=0,67
	No	40%	No	51,92%	
Tumor encapsulado	Si	53,13%	Si	46,88%	p=0,49
	No	44%	No	56%	
Desmoplasia estromal	Si	58,06%	Si	41,94%	p=0,14
	No	36,46%	No	61,54%	
Multicentricidad	Si	58,62%	Si	41,38%	p=0,14
	No	39,29%	No	60,71%	
Bilateralidad	Si	64%	Si	36%	P<0,05
	No	37,50%	No	62,50%	
Edad	<45 años	47,83%	<45 años	52,17%	p=0,87
	≥45 años	50%	≥45 años	50%	

Tabla 62. Relación entre la presencia de la mutación BRAF V600E con el resto de variables de mal pronóstico.

2.9.- Valoración de la disección ganglionar

En relación a los distintos antecedentes personales acerca de patología tiroidea en los pacientes del estudio, no se observaron diferencias significativas ($p=0,59$), en cuanto al número de ganglios aislados en la disección central.

La media de ganglios encontrados en el tejido linfograso de la disección del compartimento central fue de 13,46 con una DE de 5,62. El número de ganglios por patologías se describe en la Tabla 63.

Antecedentes personales	Nº pacientes	Nº Ganglios DCC (media)	DE(desviación estándar)
Tiroiditis	6	14,50	4,887
Enf. Graves-Basedow	3	12,67	1,155
BMN	15	11,67	3,739
No	31	14,22	6,712
Hipotiroidismo	2	14,50	3,535

Tabla 63. Número de ganglios de la disección central por antecedentes personales. DCC (disección del compartimento central).

En el 100% de los pacientes se realizó la disección del compartimento central profiláctica (todos fueron clasificados como N0 en el estudio preoperatorio). Tras la realización de la técnica del GC se estimó que el 51,02% presentaban adenopatías metastásicas, por lo que en ellos la disección central fue finalmente terapéutica, mientras que en el 48,98% no se aislaron ganglios positivos. Este hecho nos indica que de haber seguido las indicaciones resultantes de la aplicación de la técnica del GC, se hubiesen podido evitar dicho porcentaje de disecciones centrales, y por tanto de realizar un sobretratamiento.

Del mismo modo, se determinó la necesidad de realizar en el 22,45% de los pacientes una disección radical modificada.

Así, de no haber realizado la detección del GC, dicha afectación ganglionar hubiera pasado desapercibida, es decir serían pacientes con persistencia de enfermedad tras el tratamiento quirúrgico.

2.10.- Complicaciones de la cirugía

Se registraron las siguientes complicaciones postoperatorias: hipoparatiroidismo, lesión del nervio laríngeo recurrente y laríngeo superior (rama externa), nervio espinal, la presencia de hematoma, seroma y la infección de herida quirúrgica.

En todos los pacientes del estudio se utilizó, según protocolo, un drenaje aspirativo (Blake nº 15) que se retiró a las 24 o a las 48 horas de la intervención quirúrgica.

El drenaje registrado a las 24 horas fue de media 63cc, con una DE de 21,30 y a las 48 horas de 22,20 cc con una DE de 18,87.

- Hipoparatiroidismo

A todos los pacientes se les realizó una analítica en sangre periférica preoperatoria, el mismo día de la intervención quirúrgica para la determinación entre otros, de la paratohormona (PTH), calcio, fósforo y vitamina D.

En el postoperatorio inmediato y a las 24 horas de la cirugía se determinaron nuevos valores de PTH y se realizaron los signos de Chvostek y de Trousseau cada 8 horas mientras el paciente estuvo ingresado. Se consideró hipoparatiroidismo en los casos en los que la PTH fue inferior a 12pg/mL.

El 61,40% de los pacientes presentó hipoparatiroidismo transitorio en comparación con el 38,60% en los que la PTH fue >12pg/mL.

En todos los casos con hipoparatiroidismo transitorio, los niveles de PTH se normalizaron entre el mes y los 6 meses de la intervención, excepto en 4 (7,01%), en los que al año presentaron una PTH <12pg/mL. Dos de estos pacientes tuvieron PTH 8pg/mL y en los otros dos, 6 y 10pg/mL respectivamente.

Se analizó la presencia de glándulas paratiroides en la pieza quirúrgica y su relación con el hipoparatiroidismo. No hubo diferencias significativas ($p=0,88$) entre los pacientes con hipoparatiroidismo y glándulas paratiroides en el estudio histológico (60,61%) y aquellos con hipoparatiroidismo sin registrar glándulas paratiroides en la pieza quirúrgica (62,50%). En el estudio definitivo no se evidenció ninguna glándula paratiroides en el 42,11% de los pacientes, una en el 42,11%, dos en el 14,04% y tres en un caso (1,75%). En la Tabla 64 se describe el porcentaje de hipoparatiroidismo en relación al número de glándulas paratiroides encontradas.

Nº de glándulas paratiroides en la pieza quirúrgica	PTH <12pg/mL (% pacientes)	PTH ≥12pg/mL (% pacientes)
0	62,50%	37,50%
1	62,50%	37,50%
2	50%	50%
3	100%	0%

Tabla 64. Porcentaje de pacientes con hipoparatiroidismo en relación al nº de glándulas paratiroides encontradas en la pieza quirúrgica.

- Lesión de los nervios laríngeo recurrente, laríngeo superior y espinal. En todos los pacientes las cuerdas vocales fueron valoradas mediante laringoscopia indirecta o fibrolaringoscopia por el otorrinolaringólogo en el postoperatorio. Se diagnosticó paresia de las cuerdas vocales en 6 pacientes (10,53%), siendo en uno de ellos bilateral, además se registró una lesión del nervio laríngeo superior (1,75%) y una lesión del nervio espinal en un paciente que precisó disección radical modificada por presencia de GC positivo en el compartimento lateral. En todos los casos fueron lesiones transitorias, no evidenciándose ninguna lesión definitiva. En el 85,96% no hubo ninguna alteración de la voz con movilidad normal de las cuerdas vocales.

- Hematoma sofocante

Ningún paciente del estudio presentó hematoma sofocante. En 4 (7,02) se presentaron hematomas subcutáneos, que se resolvieron con tratamiento conservador sin precisar drenaje quirúrgico.

- Seroma de la herida quirúrgica

No se describió ningún seroma de la herida quirúrgica en los pacientes del estudio.

- Infección de la herida quirúrgica

Un paciente (1,75%) presentó infección de la herida quirúrgica, que se resolvió con tratamiento antibiótico sin precisar drenaje.

2.11.- Seguimiento de los pacientes

Los pacientes del estudio presentaron un tiempo de seguimiento medio de 17,47 meses con una DE de 10,48. El tiempo mínimo fue de 3 meses y el máximo de 36.

Para la valoración de recidiva tumoral o persistencia de enfermedad se determinaron los niveles de Tg y anticuerpos antiTg, así como el resultado de la ecografía cervical realizada al año de finalizar el tratamiento.

Pese a que el nivel de Tg preoperatoria no se considera válido para el diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides, se determinó en todos los casos, junto con los Ac antiTg, con la finalidad de poder realizar una comparación con los niveles postratamiento, tanto tras el tratamiento quirúrgico como tras el tratamiento ablativo con ¹³¹I.

Se registraron los niveles de Tg y Ac antiTg antes de la intervención quirúrgica (basal), después de la cirugía, pero antes del tratamiento ablativo con ¹³¹I (pre-yodo), tras el RCT después del tratamiento ablativo (Tg1) y en el seguimiento al año (Tg2) y 2 años (Tg3) (Tabla 65).

Niveles de Tg y Ac antiTg	Pacientes (%)	Media	DE
Tg (ng/mL)			
Tg basal	53 (100%)	267,94	770,42
Tg pre-yodo	53 (100%)	2,63	3,93
Tg 1	53 (100%)	1,47	1,86
Tg 2	45 (84,9%)	1,06	2,49
Tg 3	8 (15,1%)	1,81	5,06
Ac antiTg (U/mL)			
Ac antiTg basal	53 (100%)	32,28	77,77
Ac antiTg pre-yodo	53 (100%)	9,08	16,15
Ac antiTg 1	53 (100%)	10,80	10,68
Ac antiTg 2	45 (84,9%)	14,87	24,11
Ac antiTg 3	8 (15,1%)	17,15	20,17

Tabla 65. Niveles de tiroglobulina (Tg) y anticuerpos anti tiroglobulina (Ac antiTg) en el seguimiento de los pacientes.

Las diferencias observadas en los niveles de Tg y Ac antiTg basales respecto a los obtenidos tras el tratamiento quirúrgico presentan significación estadística ($p < 0,05$). Si comparamos las determinaciones de Tg y Ac antiTg pre (después de la cirugía) y post tratamiento con ^{131}I , las diferencias no fueron significativas ($p = 0,20$) para la Tg, aunque si lo fueron para los Ac antiTg ($p = 0,03$).

Las mediciones de Tg antes y después del tratamiento con yodo radiactivo fueron determinaciones de Tg estimulada con TSHrh. Siguiendo el protocolo de actuación, el resto de Tg fueron estimuladas sólo cuando los Ac antiTg fueron indetectables y la ecografía cervical negativa para recidiva de enfermedad. La gráfica de la evolución de los niveles de Tg en sangre se refleja en la figura 55.

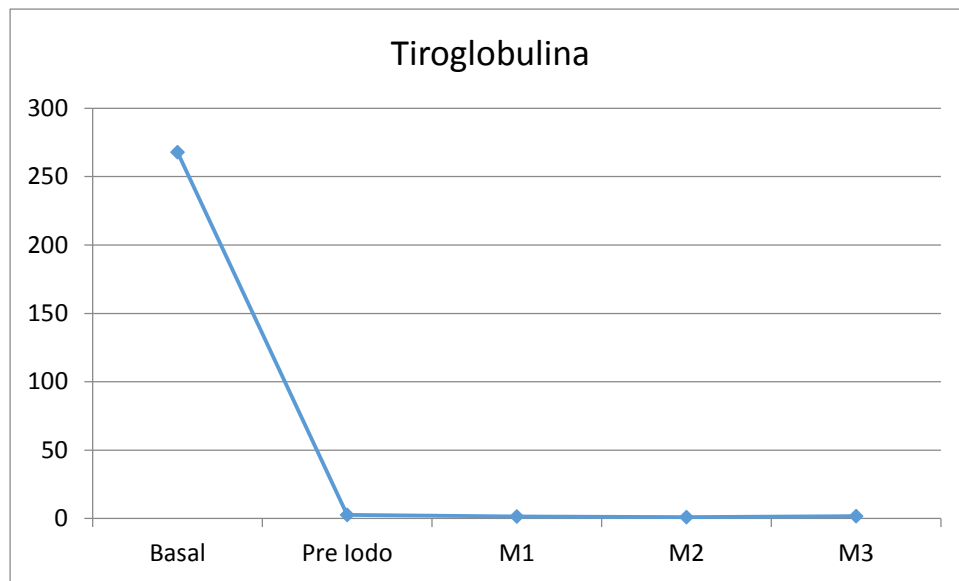


Figura 55. Evolución de los niveles de Tg (tiroglobulina) tras el tratamiento quirúrgico y el tratamiento ablativo con radioyodo ^{131}I . M1 (post-yodo), M2 (al año de la intervención), M3 (a los 2 años de la intervención).

La evolución de los niveles de anticuerpos antiTg, se detalla en la figura 56. Debe tenerse en cuenta que en las determinaciones de Ac antiTg registradas al año y 2 años del tratamiento se observa un incremento, por lo que la Tg obtenida en dichos periodos puede estar subestimada.

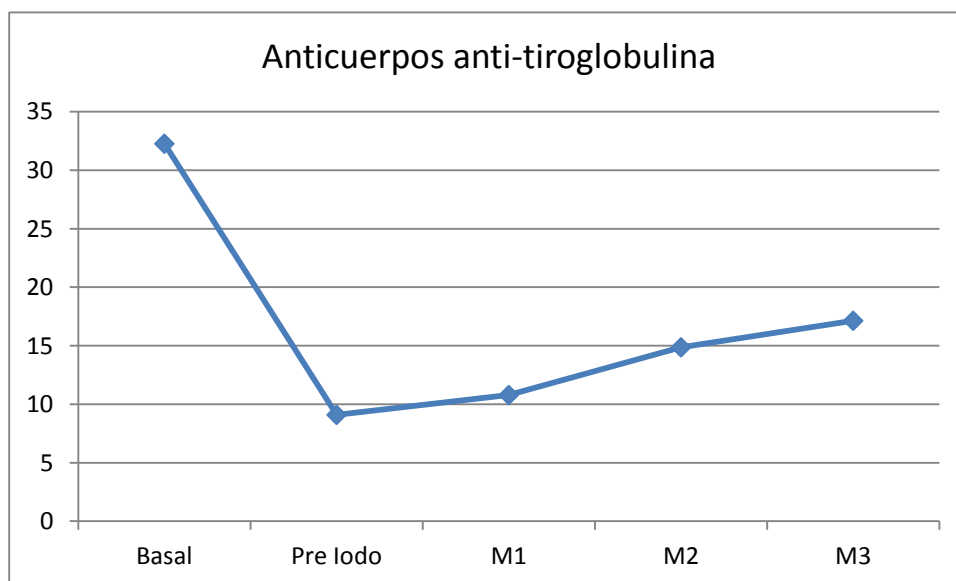


Figura 56. Evolución de los niveles de anticuerpos anti-tiroglobulina (Ac antiTg) tras el tratamiento quirúrgico y el tratamiento ablativo con radioyodo ^{131}I . M1 (post-yodo), M2 (al año de la intervención), M3 (a los 2 años de la intervención).

La evolución de la Tg y Ac antiTg, combinando ambas gráficas tras el tratamiento quirúrgico, tras el tratamiento ablativo y en el seguimiento se reflejan en la Figura 57.

El tamaño muestral en el seguimiento disminuye, por lo que debemos interpretar con cautela los datos obtenidos en los distintos periodos de seguimiento.

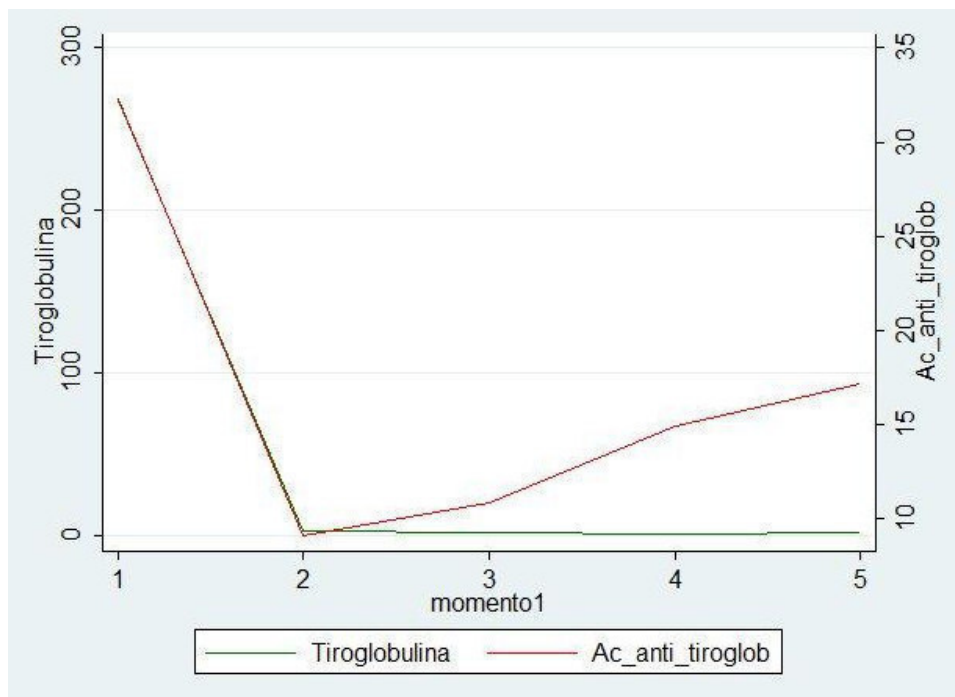


Figura 57. Evolución de los niveles de tiroglobulina y anticuerpos antiTg, combinando ambas gráficas, tras el tratamiento quirúrgico y el tratamiento ablativo con radioyodo ^{131}I . 1 (preoperatorio), 2 (pre-yodo), 3 (post-yodo), 4 (al año de la intervención), 5 (a los 2 años de la intervención.).

Respecto al seguimiento, a todos los pacientes del estudio se les realizó ecografía cervical al año de la intervención. Detectamos en un paciente, a los dos años de la intervención la presencia de adenopatías sospechosas en el compartimento lateral contralateral al tumor. Se determinó la tiroglobulina intraganglionar a través de punción con aguja fina ecoguiada, que resultó elevada. Ante este hecho se decidió reintervenir al paciente con diagnóstico de recidiva tumoral.

Sin embargo, hay que constatar que en el estudio de la pieza quirúrgica (glándula tiroides) de la primera intervención se diagnosticó un segundo tumor (en el lóbulo tiroideo izquierdo) que no había sido descrito en la ecografía preoperatoria y por lo tanto, en el que no pudimos aplicar el isótopo y por consiguiente, no se valoró su drenaje linfático. Ante tal circunstancia, no podemos precisar si fue una recidiva o realmente se trataba de persistencia de enfermedad. Actualmente tras la segunda intervención, el paciente se encuentra libre de enfermedad.

DISCUSIÓN

El cáncer de tiroides, como se ha señalado, es la neoplasia endocrina más frecuente (95%). Es relativamente infrecuente en el total de tumores, aunque supone del 1 al 2% de la totalidad de nuevos cánceres diagnosticados cada año¹. Su incidencia se encuentra en un progresivo incremento^{4-6,11}.

Entre todos los tipos de cáncer de tiroides, las formas diferenciadas (papilar y folicular) son las más habituales y las de mejor pronóstico²⁰. Entre ellas, especialmente el carcinoma papilar (CPT) cuya principal vía de diseminación es la vía linfática¹¹.

Este hecho se comprende con el conocimiento de la biología de este tipo de tumores, cuyo drenaje linfático se comporta siguiendo tres ejes: longitudinal, transversal y sagital, lo que permite definirlo como bilateral y tridimensional. No es de extrañar, por tanto, que en muchos pacientes las adenopatías metastásicas no sólo se localicen homolaterales al tumor sino también contralaterales.

A este respecto, la valoración de las cadenas ganglionares donde se produce dicho drenaje, en concreto las cadenas linfáticas cervicales, constituye un elemento fundamental a la hora de planificar el tratamiento. Por ello, deben ser exploradas minuciosamente cuando se realizan las pruebas diagnósticas preoperatorias.

A pesar del aumento de la incidencia, la mortalidad por cáncer diferenciado de tiroides se mantiene bastante estable. Esta circunstancia le otorga un buen pronóstico, ya que presenta una tasa relativa de supervivencia a 5 años según la clasificación TNM³⁹, próxima al 100% en los estadios I y II, del 71% en el estadio III, pudiendo alcanzar el 50% en el estadio IV².

Sin embargo, cuando nos enfrentamos al diagnóstico y al tratamiento de un enfermo afecto de cáncer papilar de tiroides, no todas las cuestiones están resueltas.

Existen dos elementos claramente controvertidos en el manejo de esta patología. En primer lugar, el significado pronóstico de la presencia de adenopatías subclínicas, que pasan desapercibidas con los métodos diagnósticos convencionales (ecografía cervical).

Pero además y en segundo lugar, no hay consenso sobre si se debe realizar la disección profiláctica del compartimento central del cuello en los pacientes con cáncer papilar de tiroides, especialmente en los tumores pequeños^{26,27,45}.

A partir de estas dos cuestiones, nos preguntamos si existen otros métodos diagnósticos válidos para la identificación de esas adenopatías subclínicas, como la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC). Igualmente nos planteamos si esta prueba diagnóstica puede determinar el tipo de disección a realizar, de modo que orientemos dichas disecciones solamente a aquellas que realmente tengan una finalidad terapéutica.

Consideramos de interés abordar si el tratamiento quirúrgico que realizamos es el adecuado a cada paciente. Podemos estar aplicando un sobretratamiento cuando realizamos la disección profiláctica del compartimento central, con el consiguiente aumento de morbilidad que este tipo de disección implica. Por el contrario, el hecho de no realizar dicha disección puede llevarnos a no ser lo suficientemente agresivos y a no extirpar todo el tejido tumoral, lo cual puede afectar a la recurrencia o persistencia de enfermedad e incluso, al pronóstico y supervivencia del enfermo.

Por todo ello, entendemos que un objetivo en el manejo de esta patología debería ser el intentar personalizar el diagnóstico y tratamiento, con la finalidad de llegar a una correcta estadificación. De este modo, se podría aplicar un tratamiento ajustado a cada paciente sin aumentar riesgos innecesarios, pero asegurando una resección completa del tejido tumoral.

Igualmente nos facilitaría la realización de una correcta indicación del tratamiento ablativo con ¹³¹I.

El objeto de nuestro estudio es comprobar si la biopsia selectiva del ganglio centinela puede contribuir a resolver las cuestiones discrepantes y fundamentalmente ayudarnos a estadificar más correctamente a cada paciente.

El ganglio centinela (GC), tal y como hemos comentado en el apartado 3.1, se define como la primera estación de drenaje linfático de un tumor^{125,129}. Su interés radica en que su detección y estudio intraoperatorio, permitirá conocer la existencia o no de metástasis linfáticas antes del tratamiento quirúrgico de dicho tumor¹²⁵. Sin embargo, por las razones que discutiremos más adelante, no todos los autores^{145,187} se ponen de acuerdo sobre su utilidad en el cáncer papilar de tiroides.

En la actualidad, esta técnica diagnóstica está ampliamente validada para ciertos tumores como el melanoma¹⁵¹, el cáncer de mama¹⁵² y el cáncer de vulva¹⁵³.

Por ello han sido muchos los autores que han intentado aplicarla en otros procesos malignos como el cáncer de próstata¹⁴⁸, colon¹⁵⁰ y tiroides¹³⁹⁻¹⁴². No obstante hasta la fecha, en estos casos aún no se ha validado ni existe consenso en su aplicación.

Es necesario señalar que para considerar esta técnica validada y por tanto, para que pueda ser aplicada, se debe obtener una detectabilidad superior al 90% y tener menos del 5% de falsos negativos, en un mínimo de 50 pacientes.

Esta consideración está tomada de la Guía de Consenso de la técnica para el cáncer de mama publicado en 2002¹⁷⁶ que tiene en consideración aspectos técnicos, éticos y jurídicos, y que utilizamos como referencia habida cuenta que no existe un consenso similar en el caso del cáncer de tiroides.

Como hemos comentado, los dos puntos de controversia más significativos en la actualidad, en el manejo del CPT son en primer lugar, cómo detectar y confirmar la presencia de adenopatías subclínicas y en segundo lugar, el tipo de disección ganglionar que debemos realizar a cada paciente. Seguidamente comenzamos con la discusión de ambas cuestiones.

1) Diagnóstico de extensión. Adenopatías subclínicas

Respecto a las adenopatías cervicales, su presencia está considerada como un factor de mal pronóstico en el CPT.

Los factores que influyen en el pronóstico de estos tumores, así como en la morbilidad y recidiva han sido ampliamente estudiados y publicados en las principales Guías de Consenso Internacionales sobre el manejo y tratamiento de esta patología^{26,27,45}.

Todas ellas recomiendan seguir el sistema de estadificación TNM³⁹, que se basa en el tamaño tumoral, la presencia de adenopatías metastásicas y la existencia de metástasis a distancia.

Dicha clasificación se limita a precedir, exclusivamente el riesgo de mortalidad y no varía a lo largo de la evolución de la enfermedad.

Por ello, las guías European Thyroid Association (ETA)⁴⁵, American Thyroid Association (ATA)²⁶ y British Thyroid Association (BTA)²⁷, en sus últimas publicaciones, aportan recomendaciones para evaluar no sólo el riesgo de mortalidad, sino también el de morbilidad y recurrencia de la enfermedad.

En general, se aceptan como factores de mal pronóstico: la multifocalidad, bilateralidad, tamaño tumoral >4cm, edad >45 años, sexo varón, antecedentes de radioterapia en cara y cuello, histología agresiva, extensión extratiroidea, invasión capsular o vascular, la presencia de metástasis locoregionales o a distancia, o cuando la resección del tumor no ha sido completa^{26,27,38,45}.

En esta línea, Tuttle et al.⁴⁰, en un trabajo publicado en 2010, después de la revisión de la ATA de 2009, concretaron los factores que conviene estudiar para el análisis del riesgo de recurrencia en los pacientes con cáncer de tiroides, destacando en esta línea: la presencia de metástasis locales o a distancia, la resección total, la invasión regional, la histología agresiva y el resultado tras el rastreo corporal total con ¹³¹I.

Cuando nos enfrentamos al estudio y tratamiento de un paciente con cáncer papilar de tiroides debemos tener en cuenta todos los factores de riesgo antes referidos, que van a influir en dicho pronóstico.

Algunos de estos factores van a ser descritos con el estudio de la pieza quirúrgica tras la cirugía, y por tanto podrán ayudar a la indicación del tratamiento ablativo. Sin embargo, otros como la presencia de adenopatías locoregionales, se basan en los estudios preoperatorios y definirán el tipo de disección ganglionar a realizar.

En la actualidad, para la evaluación antes del tratamiento quirúrgico de las cadenas linfáticas, la prueba diagnóstica más utilizada y aceptada es la ecografía cervical. No obstante, la sensibilidad y especificidad de la misma en el diagnóstico de las metástasis ganglionares en el compartimento central es del 30% y 86,8% respectivamente, y en el compartimento lateral del 93,8% y 80%^{28,29}. Existen razones anatómicas que dificultan el estudio ecográfico ganglionar en el compartimento central. Además, otra limitación diagnóstica es la complejidad para establecer diferencias entre ganglios benignos y las adenopatías metastásicas.

Entre los criterios utilizados para establecer de manera más idónea dicha diferenciación, están la forma ganglionar (la morfología ovoidea se asocia a benignidad y la esférica a malignidad) junto con el patrón de vascularización²⁶.

Pese a ello, la discriminación ecográfica entre ganglios benignos y malignos puede ser llegar a ser muy difícil por la superposición de hallazgos^{142,180}.

Es aceptado que en torno a un 50% de los pacientes con cáncer papilar de tiroides pueden presentar metástasis linfáticas^{22,58}. Este porcentaje es muy amplio según distintas series publicadas, ya que puede oscilar entre el 25-90% cuando se realiza la disección ganglionar¹⁸⁵.

Pelizzo et al.¹⁴⁴, encuentran afectación en el 49% de los ganglios linfáticos y en la serie publicada por Huang et al.¹⁴⁵, el porcentaje se eleva al 53%.

Sin embargo, actualmente el significado pronóstico de la afectación linfática, pese a ser considerado un factor de riesgo, sobre la supervivencia global de la enfermedad sigue siendo un tema controvertido.

Autores como Randolph et al.³⁵, incluso establecen diferencias en el pronóstico en función del tamaño de las metástasis. Le otorgan a las micrometástasis ganglionares un menor riesgo de recurrencia respecto a las macrometástasis.

Otros autores como Hughes et al.¹⁸¹, sobre un total de 931 pacientes, describen un aumento de la recurrencia en los pacientes mayores de 45 años con afectación ganglionar, aunque sin diferencias significativas en la supervivencia.

Por el contrario, Lundgren et al.¹⁸², en 2006 publican un estudio de casos y controles con 5123 pacientes donde sí encuentran una mayor mortalidad en aquellos pacientes con adenopatías metastásicas.

Autores como Wada et al.²⁵ en un estudio sobre 259 pacientes y con un seguimiento a 5 años, describieron un riesgo de recurrencia del 17% en pacientes con adenopatías patológicas palpables (N1a) frente al 0,43% en pacientes a los que se les había realizado la disección central profiláctica (N0).

Estos autores incluso aportan un riesgo de recidiva del MPT del 0,65% en pacientes a los que no se les había realizado la disección del compartimento central.

En 2008 este autor⁴⁸ destacó sobre una cohorte de 231 pacientes, que la presencia de adenopatías palpables en CPT >1cm aumenta el riesgo de recidiva al 28%, tanto en pacientes jóvenes como mayores, frente a un 0% cuando no existían dichas adenopatías, y que su presencia no tendría efecto sobre la supervivencia.

Otros autores como Ito et al.⁶¹, describieron también una mayor tasa de recidiva cuando las adenopatías eran palpables, frente a las no diagnosticadas clínicamente, especialmente si el compartimento lateral (N1b) era el afectado.

Nos situamos por tanto, ante una enfermedad con un porcentaje variable, pero en cualquier caso elevado de metástasis ganglionares no evidentes clínicamente y por ello no diagnosticadas en el estudio preoperatorio, aunque con discrepancias respecto a su significado pronóstico.

En nuestra experiencia la BSGC, detectó en el 51,02% de los pacientes, la presencia de adenopatías metastásicas subclínicas, que no se habían localizado en la ecografía preoperatoria.

De igual manera, algunos autores^{142,143,161} se muestran a favor de la técnica basándose en que mejoran y aumentan el diagnóstico de dichas adenopatías.

Las Guías Internacionales^{26,27,45} aconsejan en caso de adenopatías sospechosas en la ecografía, la medición de tiroglobulina intraganglionar mediante una muestra recogida por punción aspiración con aguja fina (PAAF). La positividad de dicha tiroglobulina, es indicativo de metástasis y puede completar, por tanto, la valoración ganglionar en el estudio ecográfico.

Pese a considerar esta medición una buena prueba diagnóstica, en nuestro estudio, hubo falsos negativos (9,43%). A 10 pacientes (17,54%) se les realizó la determinación de tiroglobulina intraganglionar. En todos ellos este resultado fue negativo por lo que fueron incluidos en el mismo. Tras realizar la BSGC en la mitad de dichos pacientes (5) se localizaron ganglios cervicales afectados, en tres en el compartimento central y en 2 en el compartimento lateral. Además de esos dos pacientes, en 9 más se localizaron GC positivos en el compartimento lateral, si bien la ecografía no los había descrito como patológicos.

Hay que destacar que de los 14 pacientes que presentaron adenopatías metastásicas en el compartimento central, en ninguno de ellos se indicó la determinación de tiroglobulina.

Por todo ello, podemos afirmar que la BSGC permite la localización de ganglios metastásicos donde la ecografía, incluso con la determinación de la tiroglobulina intraganglionar, no es capaz de identificar.

En este punto, consideramos de interés destacar el valor de la ecografía en el estudio del nódulo tiroideo. Tal como hemos señalado anteriormente, dicha prueba presenta limitaciones en el diagnóstico de las adenopatías cervicales.

Pese a ello, es indiscutible que es la prueba diagnóstica que aporta un mayor rendimiento en el estudio de nódulo tiroideo^{26,28}. Además de proporcionar signos que hacen sospechar de la malignidad del nódulo, ayuda a realizar el examen citológico mediante PAAF ecoguiada.

Sin embargo, en referencia al estudio citológico, éste tiene ciertas limitaciones^{32,33}, especialmente respecto al elevado número de muestras no diagnósticas o indeterminadas que presenta.

En este sentido, en 2011 se publicó un estudio³³ sobre 797 pacientes donde comparaban el resultado de la citología con el histológico de la pieza quirúrgica. Aportan un diagnóstico correcto de malignidad del 46% con la citología y un 8,6% de falsos negativos.

Así mismo y según la Clasificación de Bethesda, presentan un porcentaje de resultados indeterminados del 45% y un 5% no diagnósticos. Es por ello que algunos autores³⁴ aconsejan la realización de la biopsia con aguja gruesa (BAG). Se basan en que dicha prueba mejora el rendimiento respecto a la PAAF, consiguiendo reducir el porcentaje de falsos negativos de un 6% a un 1%, con un incremento del diagnóstico de malignidad del 27% al 45% aproximadamente¹⁷⁹.

Este porcentaje asciende al 98% en otros estudios³⁴ con una mejora de la sensibilidad y el valor predictivo positivo frente a la citología.

Sin embargo la BAG no es ampliamente aceptada por temor a un aumento de la morbilidad, especialmente respecto al hematoma sofocante³⁵.

En nuestro estudio al 96,49% de los pacientes se les realizó BAG sin tener ninguna complicación relacionada con el procedimiento salvo un aumento del dolor y las molestias locales, que cedieron en 24 horas con la analgesia habitual.

Con relación a nuestra experiencia parece oportuno destacar, la importancia de un correcto diagnóstico preoperatorio del nódulo tiroideo. Este hecho determina que los pacientes afectados de cáncer papilar de tiroides, puedan tener un diagnóstico de dicha enfermedad antes del planteamiento quirúrgico y en virtud del mismo hacer un estudio de extensión que ayude a definir el tipo de resección quirúrgica que debemos realizar.

2) Tratamiento quirúrgico en el cáncer papilar de tiroides

La extensión de la disección linfática a realizar en los pacientes con cáncer papilar de tiroides es también, tal y como hemos comentado, motivo de controversia.

Todas las Guías Internacionales^{26,27,38,45} coinciden en la necesidad de realizar la disección ganglionar tanto del compartimento central como del compartimento lateral del cuello, cuando es terapéutica. Igualmente existe consenso en no considerar indicada la disección profiláctica del compartimento lateral.

Respecto a la disección profiláctica del compartimento central del cuello (DCC) (niveles VI-VII) no hay consenso.

La ETA⁴⁵ y la NCCN⁴⁴ no aconsejan la realización de la DCC profiláctica aunque reconocen que contribuye a una mejor estadificación y facilita un correcto seguimiento.

La ATA²⁶ recomienda realizarla en tumores avanzados (T3-T4) y la BTA²⁷ en aquellos pacientes considerados de alto riesgo, siempre y cuando sea realizada por cirujanos expertos para evitar un aumento de la morbilidad.

Sin embargo algunos autores como Mazzaferri et al.⁸⁷, defienden la necesidad de realizar la disección profiláctica, ya que en caso contrario se aumenta tanto el riesgo de recurrencia como la mortalidad por la propia enfermedad y donde la afectación ganglionar puede considerarse un factor pronóstico de recurrencia.

Esta falta de consenso hizo que en 2012, la ATA⁵⁷ publicase la propuesta de realización de un estudio prospectivo, multicéntrico y randomizado a realizar en 7 años (incluyendo un seguimiento de 5 años) y que incluyera a unos 5.840 enfermos.

En dicha publicación, destacaban que ante los bajos porcentajes de complicaciones que en general, se producen tras la cirugía, sería necesario incluir en dicho estudio, a miles de pacientes para poder obtener significación estadística, tanto en el hipoparatiroidismo permanente como en las lesiones del nervio recurrente.

Dado el elevado número de enfermos necesarios para confeccionar el estudio, era lógico pensar que una sola institución no podría llevarlo a cabo, por lo que sería necesario que fuese multicéntrico, variabilidad que podría añadir sesgos al estudio. Finalmente se desestimó su realización por resultar inviable.

Por tanto, las dudas o falta de acuerdo sobre si se debe realizar o no la DCC profiláctica es una cuestión que está aún por resolver.

A este respecto, la BSGC es una prueba diagnóstica peroperatoria que puede ayudar, tal como se ha señalado, a estadificar correctamente a los pacientes con base en la afectación metastásica ganglionar.

De este modo nos ayuda a definir si es necesario o no la realización de la disección ganglionar. En caso de positividad para metástasis, está indicada la realización de la disección ganglionar. Y de igual forma según la localización de dichos ganglios, podemos saber qué tipo de disección debemos realizar (compartimento central y/o lateral del cuello). Además, en caso de que los GC sean negativos, no es necesario realizar la disección ganglionar, evitando la morbilidad que este tipo de cirugía implica.

Consecuentemente, la realización de la linfadenectomía cervical siempre se indicará con finalidad terapéutica y por tanto evitamos la controversia sobre si se debe realizar o no la disección ganglionar profiláctica. Además refrendamos la utilidad de esta técnica respecto a que nos define en la mayoría de los pacientes (92,5%) la indicación del tipo de disección ganglionar que debemos realizar.

Como se ha comentado, todos los pacientes incluidos en el estudio se clasificaron como N0 en la ecografía preoperatoria (según la clasificación TNM). Sin embargo, tras aplicar la BSGC, la estadificación se modificó del siguiente modo:

La técnica de GC nos confirmó que 24 pacientes (48,98%) estaban bien clasificados como N0, pero que el 51,02% restante no, ya que de ellos el 28,57% pasó a ser N1a y el 22,45% N1b. Es decir, presentaban adenopatías subclínicas en el compartimento central y lateral respectivamente.

Por tanto, la BSGC nos habría permitido evitar la realización de un sobretratamiento al 48,98% de los pacientes, ya que la presencia de GC negativos tendría que habernos llevado a no realizar la disección del compartimento central.

Sin embargo en el 51,02% restante si se localizaron GC positivos, por lo que en este grupo de pacientes estaba justificada la realización de la disección ganglionar al quedar definida como terapéutica.

Además nos facilitó la localización de dichas metástasis, no sólo en el compartimento central (28,57%), sino también en el compartimento lateral (22,45%) que de otro modo habrían pasado desapercibidas.

Estos hechos, condicionaron sensibles cambios en la clasificación TNM de los pacientes, de tal suerte que inicialmente en nuestro estudio, 43 pacientes (81,13%) fueron clasificados preoperatoriamente con las técnicas diagnósticas habituales (ecografía) en el estadio I, y 10 (18,87%) en el estadio II.

Tras la realización de la BSGC, 32 pacientes (60,38%) fueron incluidos en el estadio I, 5 (9,43%) en el estadio II y 16 (30,19%) en el estadio III.

Nuestros resultados no difieren mucho de los publicados por otros autores. De este modo, Kelemen et al.¹³⁹ en 1998, fueron los primeros en realizar la técnica del ganglio centinela en el CPT, aunque con una serie muy pequeña de 17 pacientes en los que localizó los GC con colorante (isosulfan) con una detectabilidad del 88% y un 8% de FN. Desde entonces se han descrito varias formas de localizar los GC: con colorante vital, con radioisótopos o combinando ambas técnicas¹⁴⁶.

En la mayoría de las series publicadas el éxito en la localización del ganglio centinela se sitúa en un porcentaje del 80-90% mediante la técnica del colorante vital^{143,183} y del 95-100% con el método isotópico^{142,144}. Algunos autores han propuesto que la combinación de ambas mejora todavía más el rendimiento^{146,184}.

No existe acuerdo entre los distintos autores^{146,161} sobre cuál es el mejor método para la detección del GC. El uso del colorante es una técnica visual y por tanto dependiente del cirujano que la realiza.

La utilización del isótopo puede ser algo más precisa por el uso de la sonda portátil, aunque tampoco está exenta de detractores.

En nuestro estudio, optamos por la utilización del método con radiotrazador. Se decidió utilizar 4mCi, para poder aplicar el isótopo (⁹⁹Tc con nanocoloide), 24 horas antes de la intervención quirúrgica, ya que por su vida media, se mantiene un nivel de radiación suficiente para ser captado por la sonda portátil de la gammacámara. Se decidió utilizar el nanocoloide de albúmina como radiofármaco por ser el más empleado en Europa y por su disponibilidad.

Por motivos organizativos y de planificación, decidimos administrar la inyección del radiofármaco un día antes de la cirugía.

De este modo, en caso de ausencia de drenaje, se puede aplicar una nueva dosis el mismo día de la cirugía.

En 2011, Balasubramanian¹⁴⁶ publicó un meta-análisis donde se valoraron 24 estudios definiendo una detectabilidad con la utilización del colorante vital del 83,7%, con radioisótopos del 98,4% y con el método combinado del 96%. Concluía señalando que con la utilización de la BSGC se podrían haber evitado un 57% de linfadenectomías profilácticas.

Pelizzo et al.¹⁴⁰, en 2001 publicaron su serie sobre GC aplicando colorante en 29 pacientes con diagnóstico preoperatorio de CPT describiendo una detectabilidad del 75,9%. Localizó el GC en el compartimento central en el 86,4% de los casos y en el compartimento lateral en el 13,6 %.

En 2003, Hiroshi et al.¹⁴¹, del Departamento de Cirugía de la Universidad de Tokyo, publicaron sus resultados utilizando el colorante isosulfan azul, en 68 pacientes. Presentaron una sensibilidad del 87,5%, una especificidad del 100%, un VPP del 100%, VPN del 82,1% y una precisión diagnóstica del 92,1%. Su tasa de falsos negativos fue del 7,35%.

En 2007 Cacoforo et al.¹⁴², describieron en un estudio sobre el GC en cáncer papilar de tiroides, utilizando el radiotrazador en un total de 64 pacientes. El porcentaje de detectabilidad fue del 96,8% y los falsos negativos del 12,7%.

En 2009 Pelizzo et al.¹⁴⁴, publicaron también una serie de 99 pacientes a los que se les aplicó la técnica con radioisótopo (⁹⁹Tc nanocoloide) con una detectabilidad del 99% y localizando GC metastásicos en el 49% de los pacientes.

En 2009, Lee et al.¹⁸⁴, en un estudio sobre 97 pacientes, donde compararon los resultados de la BSGC utilizando el colorante azul de metileno y la técnica combinada (azul de metileno y radioisótopo), informaron de una sensibilidad y especificidad con el colorante del 79% y 100% respectivamente, con un porcentaje muy alto de falsos

negativos (21%). Sin embargo con la técnica combinada la sensibilidad fue del 91%, la especificidad del 100% y se redujeron los FN al 9%.

Anand et al.¹⁸³, publicaron en 2009, una serie de 98 pacientes con detección del GC con azul de metileno, con una sensibilidad y especificidad del 100% y 86%, un VPP del 40% y VPN del 100%. La precisión diagnóstica fue del 86%.

Larrad¹⁴³ en 2012, presentó sus resultados preliminares sobre 23 pacientes utilizando el colorante azul de metileno con una detectabilidad del 91,3% y un 7,1% de FN. La sensibilidad obtenida fue del 87,5% y la especificidad del 100%.

En la interpretación de estos datos debemos tener en cuenta que los estudios publicados son en su mayoría series pequeñas.

A este hecho, hay que añadir la variabilidad metodológica de las distintas técnicas existentes, lo cual limita su interpretación. Aun así, en la mayoría de ellos, los resultados de sensibilidad y especificidad son similares, así como la detectabilidad y el porcentaje de falsos negativos. De la misma forma, podemos afirmar que los porcentajes obtenidos en nuestro estudio, son próximos a los registrados en la bibliografía^{141,144,161}.

Para poder aplicar de manera rutinaria la BSGC en el cáncer papilar de tiroides, es necesario su validación. Según los resultados obtenidos en nuestro estudio, la sensibilidad de la prueba fue del 86,21%, la especificidad del 100%, el VPP del 100% y el VPN del 85,71%.

El porcentaje de falsos negativos fue del 7,5% y la precisión diagnóstica del 92,5%. Se detectaron GC en 53 de los 55 pacientes por lo que la detectabilidad fue del 96,36%.

Comparando los porcentajes obtenidos con los descritos para la validación de la BSGC en el cáncer de mama, consideramos la técnica validada para su aplicación en el cáncer papilar de tiroides.

Según nuestra experiencia, corroboramos que la BSGC es una técnica fácilmente reproducible y segura, ya que no hubo ninguna complicación relacionada con el procedimiento.

Este hecho está avalado por autores como Cunningham et al.¹⁸⁵, quienes en 2010 publicaron una de las series más amplias de detección del GC, con un total de 211 pacientes, con un seguimiento de 12 años y con una detectabilidad del 91%.

Dichos autores¹⁸⁵ defendieron la técnica porque aporta una mayor exactitud en el diagnóstico de adenopatías metastásicas subclínicas, lo que facilita la indicación de cuando realizar la disección del compartimento central, evitando la disección profiláctica. Además señalaron que facilita la localización de adenopatías en otros compartimentos fuera del compartimento central.

Sin embargo, no todos los autores defienden los beneficios de la biopsia selectiva del ganglio centinela, así autores como Huang et al.¹⁴⁵ publicaron en 2007, un estudio prospectivo con 90 mujeres afectas de CPT de bajo riesgo (T1-2N0M0), con un elevado porcentaje de falsos negativos 38,9% cuando se localizaron los GC con colorante frente a un 14,3% de FN con la técnica combinada. Defendieron que sería mejor realizar la disección del compartimento central profiláctica ya que describieron que en el 38,1% de los pacientes, dicho compartimento se encontraba afectado.

Pese al elevado porcentaje de FN, si concluyen que el estudio molecular de los ganglios (OSNA) podría reducir dicho porcentaje.

Balasubramanian et al.¹⁸⁷, presentaron en 2014 los resultados de un estudio para comprobar la viabilidad de la BSGC concluyendo que incluso en una situación ideal de obtención del 0% de FN y detectabilidad del 100%, esta técnica no aporta beneficios a corto y medio plazo, en centros donde se realice de rutina la disección profiláctica del compartimento central.

Sin embargo, sus resultados podrían estar limitados al tratarse de un estudio retrospectivo, pese a un seguimiento de 5 años, donde se incluyeron pacientes con citologías preoperatorias indeterminadas, sospechosas y de malignidad.

Por otro lado, el grupo de pacientes incluidos (23) fue pequeño y sólo a 6 de ellos (26%) se les realizó la disección del compartimento central. Esta circunstancia podría introducir sesgos en las conclusiones del estudio.

Como cualquier prueba diagnóstica la BSGC tiene sus limitaciones, y plantea ciertos problemas que debemos considerar:

1.- Ausencia de drenaje/paso a sangre del radiotrazador. Afecta a la detectabilidad.

Se admite que para la validación de la técnica del GC en el CPT, resulta fundamental tener un alto porcentaje de detectabilidad¹⁷⁶ (>96%).

La mayoría de las publicaciones^{142,144,146} presentan una detectabilidad entre el 95-100%.

Tal y como se ha mencionado, en nuestra experiencia, el porcentaje fue del 96,36%. Esto fue debido a que en 2 pacientes hubo ausencia de drenaje.

Si bien desconocemos la causa última de esta circunstancia constatada gammagráficamente y con la seguridad de que no hubo paso a sangre del radiotrazador, entendemos que podría explicarse por un lavado rápido del isótopo, o bien por la obstrucción linfática tumoral.

Respecto a esto último, ambos pacientes presentaron la variedad mixta del CPT, sin datos de agresividad en la histología y por consiguiente sin obstrucción linfática.

En uno de ellos, los ganglios del compartimento central fueron negativos tras la disección y en el otro se encontraron dos afectados en el total de la disección central.

En cualquier caso, no podemos afirmar con seguridad la causa de la ausencia de drenaje.

La posibilidad de paso a sangre es una realidad, no sólo por la propia curva de aprendizaje de toda nueva técnica, sino porque la glándula tiroides está muy vascularizada. Además en ocasiones el CPT presenta calcificaciones pudiendo extravasarse el trazador a los tejidos colindantes. Este hecho podría facilitar el paso del isótopo al torrente sanguíneo.

2.- Número de ganglios centinelas

La realización de la técnica del ganglio centinela, en nuestro caso, prolongó el tiempo quirúrgico en 30-40 minutos. Este hecho dependía en gran medida al número de GC localizados.

Una situación ideal sería localizar un solo GC o uno por compartimento. Sin embargo, debido a las características del drenaje linfático de la glándula tiroides⁶⁴, las probabilidades de localizar más de un ganglio, son bastante elevadas.

En nuestro estudio la media de GC registrados fue de 4,47 con un rango entre 1 y 11. En la mayoría de pacientes (80%), se aislaron ≤ 6 GC.

Dicho número puede ser asumible, teniendo en cuenta que es necesario realizar el estudio intraoperatorio (biopsia). Es de reseñar que en 3 pacientes (5,66%) se localizaron 9, 10 y 11 GC.

Ante esta situación, si todos ellos estuvieran en el mismo compartimento (central) nos obligaría a realizar la disección completa de dicho compartimento siendo preferible su práctica reglada, frente a la exéresis de los ganglios de forma aislada.

Tampoco sería viable esperar el resultado de la biopsia intraoperatoria de tal número de GC, que además saturaría en exceso al Servicio de Anatomía Patológica.

En la revisión de la bibliografía internacional, son muchas las series publicadas que aportan también un alto número de GC.

Así, Pelizzo et al.¹⁴⁴, publicaron en su serie de 74 pacientes, un GC en el 17,3%, dos en el 32,7% y tres o más en el 50% restante.

Cacoforo et al.¹⁴², en 2007 en una serie de 64 pacientes localizaron un GC en el 72,5%, dos en el 16,2% y tres o más en el 11%. Estos autores en 2010 publicaron otra serie con una media de 1,33 GC (rango 1-5)¹⁸⁵.

Posiblemente el número de GC sea el factor limitante más importante de esta técnica.

2.- Estudio intraoperatorio. Falsos negativos

Para validar la BSGC en el cáncer de mama, además de una detectabilidad $\geq 90\%$, debe haber $\leq 5\%$ de falsos negativos¹⁷⁶.

Es evidente que el drenaje linfático de la glándula tiroides y la mama no son comparables, por lo que algunos autores¹⁴³ consideran esa cifra de falsos negativos inalcanzable. Al no estar validada la técnica en el CPT es difícil dar un porcentaje concreto.

En nuestro estudio consideramos como falso negativo de la técnica, desde el punto de vista de la medicina nuclear, cuando los GC eran negativos para metástasis en el estudio histológico mientras que en el resto del tejido linfograso de la disección del compartimento central sí se encontró algún ganglio positivo. Es decir, en estos casos, ni la gammagrafía ni la sonda portátil de la gammacámara fue capaz de localizar los ganglios que eran positivos en la disección ganglionar central y por lo tanto la BSGC no nos indicó correctamente que tipo de disección debíamos realizar. En concreto en los casos que fueron FN, el resultado de la prueba fue que no debíamos completar la disección del compartimento central cuando sí había ganglios positivos en el tejido ganglionar de dicho compartimento.

En nuestra serie el porcentaje de FN fue del 7,5%.

En concreto fueron cuatro pacientes, en los cuales sólo se encontró un ganglio positivo en la disección del compartimento central, pese a que todos los GC aislados resultaron negativos.

En dos de dichos pacientes, los falsos negativos fueron por la presencia de micrometástasis.

Otros autores^{139,141-143,145,146,184} refieren porcentajes de FN muy variables, que oscilan desde el 7% hasta el 38%.

Es complicado comparar los resultados de los FN de las distintas series publicadas, por la gran variabilidad metodológica. No todos los grupos realizan la disección del compartimento central, ni siguen el mismo protocolo para el estudio intraoperatorio del GC, pudiendo pasar desapercibidas las micrometástasis o tomar la presencia de células aisladas tumorales en el ganglio como negativo.

Otra cuestión es la limitación propia de la técnica de estudio de los ganglios por congelación.

Debemos diferenciar los falsos negativos de la técnica, con los falsos negativos del estudio intraoperatorio de los GC.

Consideramos como FN de la biopsia intraoperatoria, al ganglio que en el estudio por congelación era negativo, mientras que en el definitivo fue positivo para metástasis.

En nuestro estudio el porcentaje de FN de dicha biopsia fue del 8,5%, biopsia que realizada siempre por el mismo anatómo-patólogo.

Balasubramanian¹⁴⁶, en el meta-análisis publicado en 2011, describió un promedio de FN en la BSGC con radiofármaco del 16%, porcentaje claramente superior al obtenido en nuestro estudio.

En nuestra opinión, la experiencia del patólogo es fundamental, aunque hay que asumir que en un número variable de pacientes la biopsia intraoperatoria no nos indicará correctamente el tipo de disección ganglionar que debemos realizar, especialmente en los casos de micrometástasis.

Ante estas dificultades, resulta esperanzador el análisis molecular (OSNA) de los ganglios para su estudio intraoperatorio en lugar del estudio por congelación, solventando sus limitaciones incluso para el diagnóstico de las micrometástasis, tal y como se acepta en el cáncer de mama^{171,172,175}.

4.- La bilateralidad y multicentricidad.

La presencia de varios focos tumorales en el caso de CPT es un hecho relativamente frecuente y es recogido como un factor de mal pronóstico^{20,26,27}.

En nuestro estudio, el cáncer papilar fue multicéntrico en el 50,88% de los pacientes y bilateral en el 43,86%.

Su frecuencia hace que la tiroidectomía total frente a la casi total o la lobectomía tenga más sentido oncológico.

Según nuestra experiencia, sólo en dos pacientes se describió la presencia de dos nódulos malignos en el estudio preoperatorio. En un caso ambos estaban en el mismo lóbulo y en el otro era bilateral. Sólo en el caso de bilateralidad se decidió aplicar la mitad de la dosis del isótopo en ambos tumores.

Entendemos que la presencia de más de un nódulo tumoral no detectado preoperatoriamente, puede influir en el resultado de la BSGC.

El problema se plantea cuando la presencia de más de un tumor no es objetivada en la ecografía preoperatoria, sino que es con el estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica cuando se describen.

Este hecho no nos permitiría aplicar el isótopo en cada nódulo y por lo tanto no podríamos valorar su drenaje linfático de manera correcta.

En este sentido, un paciente de nuestra serie presentó a los 2 años de la intervención una recidiva tumoral en el compartimento lateral izquierdo.

Inicialmente en la ecografía preoperatoria se definió un único nódulo tumoral en el lóbulo tiroideo derecho. Tras realizar la BSGC, se localizaron GC en el compartimento central y en el compartimento lateral derecho. El estudio de la pieza quirúrgica reveló un segundo tumor en el lóbulo izquierdo, por lo que no se le pudo aplicar el isótopo. Tal circunstancia ha podido ser responsable en la recidiva, habida cuenta que no se valoró el drenaje linfático de dicho tumor izquierdo. Por todo ello, no sabemos si lo correcto en este caso, es hablar de recidiva o de persistencia de enfermedad.

Por dicho motivo, consideramos imprescindible un estudio ecográfico exhaustivo en busca de más nódulos malignos y que estaría indicado aplicar el isótopo en todos ellos para poder realizar un correcto estudio del drenaje tumoral.

Si bien es cierto, muchos serán microscópicos y por tanto su diagnóstico ecográfico muy difícil.

5.- Las micrometástasis.

Las micrometástasis se definen como aquellos depósitos metastásicos $\leq 2\text{mm}$ ⁶¹. Algunos autores como Randolph et al.¹⁸⁶, abogan por una definición más exhaustiva según el tamaño del ganglio afectado. Le otorgan un mayor riesgo de recurrencia a aquellos pacientes con adenopatías metastásicas de mayor tamaño. De este modo define la metástasis como micro cuando el tamaño es $\leq 0,2\text{cm}$, metástasis pequeña $0,2 < 1\text{cm}$, intermedia $1-3\text{cm}$ y grande $\geq 3\text{cm}$.

La incidencia de las micrometástasis puede alcanzar el 60% especialmente en aquellos pacientes con tumores $> 1\text{cm}$ ¹⁸⁶.

El significado pronóstico es controvertido aunque en general la mayoría de los autores^{25,63,64} atribuyen a su presencia un bajo riesgo de recidiva de la enfermedad que puede oscilar entre 1-6%.

De hecho, en los casos de microcarcinoma papilar de tiroides (MPT), la existencia de micrometástasis no empeora el pronóstico^{62,63}, ni debe llevarnos a realizar una cirugía más agresiva o indicar el tratamiento con radioyodo cuando no existen otros factores de riesgo¹⁸⁶.

Hay autores que defienden que la terapia ablativa con I¹³¹, en caso de estar indicada, puede ser suficiente para su tratamiento^{63,64}.

Qubain et al.⁶², examinaron un total de 2551 ganglios linfáticos en 80 pacientes con diagnóstico de CPT, describiendo la presencia de micrometástasis en el 26% de los pacientes con tumores <1cm, y en el 66% de los pacientes con tumores >1cm.

Cranshaw et al.⁶³, publicaron un 2% de recurrencia en los pacientes con CPT y micrometástasis ganglionares tras tratamiento quirúrgico con y sin disección ganglionar del compartimento central, teniendo por tanto, poca repercusión clínica y consideraron que su tratamiento debe ser la ablación con radioyodo.

La aplicación de la BSGC tiene como limitación la presencia de estas micrometástasis, ya que su diagnóstico en el estudio intraoperatorio por congelación es dificultoso y en ocasiones es la causa del aumento de los FN.

Tal y como hemos comentado, los avances científicos se orientan hacia nuevas formas de evaluación anatomopatológica de los ganglios (estudio molecular), como el One Step Acid Nucleic Amplification (OSNA® Sysmex, Kobe, Japón)¹⁷⁰.

Algunos estudios^{171,172} le otorgan una mayor sensibilidad y especificidad en el diagnóstico tanto de las micro como de las macrometástasis frente a los métodos convencionales, lo que ha motivado a su utilización de rutina en el cáncer de mama.

Defienden su uso intraoperatorio en el análisis de los GC de forma que puede subsanar la limitación del estudio por congelación.

Actualmente se están llevando a cabo varios trabajos para validarlo en otros tumores, entre los que se encuentra el CPT^{174,175}.

A pesar de las limitaciones de la BSGC, nos aporta indudablemente beneficios.

En este sentido, en nuestra experiencia, permitió identificar en la mayoría de los pacientes, cuándo debíamos realizar la disección ganglionar y cuándo no, además de qué compartimentos debíamos incluir en dicha disección. La importancia de este hecho radica en que el tratamiento quirúrgico, no está exento de complicaciones, por lo que sin duda, la correcta selección de pacientes a los que se les indica, nos permite reducir la morbilidad propia del procedimiento quirúrgico.

A todos los pacientes de nuestro estudio se les realizó la tiroidectomía total y disección profiláctica del compartimento central, además de la disección radical modificada del compartimento lateral, cuando los GC localizados en dicho compartimento fueron positivos para metástasis en el estudio intraoperatorio.

Las complicaciones objetivadas fueron: Un 61,40% de hipoparatiroidismo transitorio, 7% de hipoparatiroidismo definitivo, un 10,53% de lesiones transitorias del nervio recurrente de las cuales una (1,75%) se mantuvo como definitiva (hipomotilidad de una cuerda vocal).

Un 1,75% (1 paciente) de lesiones transitorias del nervio laríngeo superior, un paciente con síndrome de Claude-Bernar-Horner transitorio, así como 1 caso de infección de herida quirúrgica y 4 pacientes presentaron hematomas subcutáneos que no precisaron drenaje y ningún hematoma sofocante.

Aunque el tratamiento quirúrgico fue realizado por el mismo equipo quirúrgico con amplia experiencia en la cirugía del tiroides, dicho tratamiento presenta complicaciones.

Realizando la BSGC evitamos una cirugía más agresiva, es decir, limitamos las disecciones ganglionares a aquellas efectuadas con finalidad terapéutica, por lo que estaría justificado asumir un cierto grado de complicaciones, pero reduciendo, sin duda la morbilidad en aquellos pacientes con GC negativos^{66-68,71-73}.

Otro beneficio que aporta esta técnica es que, además de facilitarnos la resolución de las cuestiones discrepantes respecto al CPT, permite obtener más datos respecto al comportamiento de este tipo de tumores. En referencia a este hecho, con la BSGC, se pueden describir cuales son las vías de drenaje linfático de la glándula tiroides según la localización tumoral. Lo cual nos puede ayudar a predecir las principales zonas de diseminación.

Topográficamente, en nuestro estudio, los tumores se distribuyeron de la siguiente manera: 14% en polo superior derecho, 34% en polo inferior derecho, 13% en istmo, 15% en polo superior izquierdo y 24% en polo inferior izquierdo.

La distribución del drenaje de aquellos situados en el polo superior fue mayoritariamente al compartimento lateral y al central, homolateral al tumor. Igualmente los del polo inferior presentaron mayor porcentaje de drenaje hacia el compartimento central homolateral.

Los localizados en el istmo drenaron en porcentajes muy similares tanto al compartimento central como al lateral tanto homolateral como contralateral al tumor.

Sin embargo pese al predominio de drenaje homolateral, no son despreciables los porcentajes de drenaje que son contralaterales al tumor. Igualmente destacamos el porcentaje de drenaje hacia el ganglio délfico que consideramos debe incluirse siempre en la disección del compartimento central.

Tampoco debemos olvidar el fenómeno del salto metastásico (skip metástasis) que en nuestro estudio fue del 3,77% y que la BSGC fue capaz de localizar.

De este modo podemos avalar las teorías de drenaje de la glándula tiroides descritas y aceptadas internacionalmente^{64,110}, que afirman que su drenaje linfático es bilateral y tridimensional.

Por tanto nos permite deducir que la realización de la disección del compartimento central únicamente ipsilateral al tumor, podría no ser suficiente desde el punto de vista oncológico.

Como hemos comentado la presencia de ganglios metastásicos se considera un factor de mal pronóstico. Podemos avalar dicha circunstancia, tras relacionar en nuestro estudio, la variable GC positivos y negativos con el resto de factores de mal pronóstico.

A este respecto, observamos como aquellos pacientes con GC positivos presentaban un mayor porcentaje de presencia de otros factores de riesgo. Pese a obtener únicamente significación estadística en la relación GC positivos con el factor invasión capsular, sí es de interés la lectura de los porcentajes con el resto de variables. Así la presencia de GC positivos fue más frecuente en los pacientes en los que la mutación del gen BRAF V600E estaba presente, en la variable clásica del CPT, cuando existió invasión vascular y alta presencia de desmoplasia estromal, si el tumor no presentaba cápsula y en los tumores multicéntricos y bilaterales.

También relacionamos la presencia de GC positivos con el factor edad. En nuestra serie, el tener <45 años se relacionó con una mayor presencia de GC positivos respecto a los pacientes de mayor edad.

La edad <45 años, se ha descrito siempre como un factor de buen pronóstico^{26,27,38,45} ya que en este grupo de pacientes, la presencia de ganglios positivos no modifica su estadificación. Sin embargo, este hecho consideramos que debe ser tomado con cautela y no por ello indicar una cirugía menos agresiva, ya que la presencia de ganglios metastásicos es en sí mismo un factor que empeora en pronóstico.

En los últimos años, la presencia de la mutación BRAF V600E está siendo objeto de estudio como un factor de mal pronóstico. Según algunos autores^{42,43} va ligado a una mayor agresividad tumoral al asociarse a otros factores como la afectación extratiroidea y las metástasis ganglionares e incluso a una menor avidéz por el radioyodo, todas ellas circunstancias de mal pronóstico.

En nuestro estudio relacionamos la mutación BRAF con otros factores pronósticos, además de la presencia de adenopatías metastásicas.

Encontramos diferencias significativas en la relación BRAF positivo con la variante mixta del CPT frente al resto de variantes histológicas, así como en los casos de bilateralidad.

Fue más frecuente la presencia de la mutación, en aquellos tumores con invasión vascular, capsular, multicéntricos y con alta presencia de desmoplasia estromal, aunque en estos casos no hallamos diferencias significativas. Estos resultados parecen orientar a considerar a dicha mutación del gen como un factor de mal pronóstico al coexistir con otros factores. No obstante se considera necesaria la realización de más estudios para poder atribuirle su papel real en el CPT.

Respecto a la terapia ablativa con radioyodo, la BSGC nos permite estadificar mejor a los pacientes que con las técnicas diagnósticas habituales, y por tanto nos facilita la selección de los pacientes como bajo, medio y alto riesgo.

Tal circunstancia influye en la indicación o no, y la dosis a aplicar en dicha terapia.

La tendencia actual en el tratamiento con ^{131}I , es la de aplicar la menor dosis posible e incluso no administrarla en los pacientes de bajo riesgo, ya que no está exenta de efectos secundarios y donde la dosis acumulativa debe ser tenida en cuenta ante posibles recidivas que puedan tratarse con el ^{131}I .

Es evidente, la importancia de una buena estratificación del riesgo que vendrá definida con una correcta estadificación.

En este sentido, la BSGC permitió modificar la estadificación en un número considerable de pacientes de nuestra serie, tal y como se ha comentado, y consecuentemente, adecuar de manera más idónea la administración de la terapia ablativa con ^{131}I .

Al inicio del estudio, el protocolo de actuación que se siguió indicó el tratamiento ablativo a dosis de 100mCi en todos los pacientes, excepto en cinco de ellos. Tres por edad >80 años, una por embarazo y otra paciente por estar en tratamiento adyuvante por una neoplasia de mama con metástasis óseas.

Tomamos como referencia la clasificación de la estratificación del cáncer diferenciado de tiroides por grupo de riesgo y dosis ablativa, descrita por la BTA²⁷.

Con los métodos de estudio convencionales (ecografía), la gran mayoría de nuestros pacientes (36) habrían sido estratificados como de bajo riesgo y por tanto se habría indicado una dosis de radioyodo de entre 30 y 100mCi. 17 pacientes (32,1%) habrían sido clasificados como de muy bajo riesgo por lo que no se hubiera considerado indicada la terapia ablativa.

Sin embargo tras la realización de la BSGC, 11 pacientes (20,76%) resultaron de muy bajo riesgo en los que no estaría indicada la terapia ablativa. 13 (24,52%) resultaron de bajo riesgo, luego se debería haber indicado una dosis ablativa entre 30-100mCi. 18 (33,96%) de alto riesgo, es decir, se tendría que haber aplicado una dosis de ^{131}I de entre 100 y 150mCi y finalmente 11 (20,76%) de muy alto riesgo en los que la dosis indicada habría estado entre los 100-200mCi.

Se incluyen en estos datos los 4 FN, en los que pese a que la BSGC nos habría indicado no realizar la disección del compartimento central erróneamente, el estudio histológico al revelar la afectación ganglionar, nos modificaría la clasificación de los mismos de bajo riesgo a alto riesgo. Por tanto estaría indicado cambiar la dosis de yodo radiactivo de 30-100mCi a 100-150mCi.

Así mismo, estos pacientes deberían haber llevado un seguimiento más estrecho si cabe, al no haberles realizado la disección ganglionar correspondiente.

Algunos autores^{87,143}, así como las guías internacionales^{26,27,44,45} ya mencionadas, le otorgan a la realización de la disección del compartimento central profiláctica la posibilidad de realizar una estadificación más correcta y un mejor control de la tiroglobulina en el seguimiento.

A este respecto, podemos aportar, según nuestra experiencia, que la realización de la BSGC, nos permite un mejor control de la tiroglobulina postoperatoria. Aunque se acepta que el nivel de tiroglobulina en sangre antes del tratamiento, no tiene utilidad ni como diagnóstico ni como factor pronóstico en el CPT^{88,90,91}, a todos los pacientes de nuestro estudio se les realizó una determinación de la tiroglobulina en el preoperatorio.

Dicha medición se realizó con la finalidad de poder comparar los niveles de tiroglobulina en sangre antes y después del tratamiento quirúrgico, entendiendo que dicha medición puede orientarnos sobre la masa o volumen tumoral. También se tuvo en cuenta la presencia de anticuerpos anti tiroglobulina (Ac anti Tg).

Tras comparar ambas determinaciones, pudimos objetivar un descenso de la tiroglobulina claramente significativa tras la cirugía (realizando la resección de los compartimentos afectados por metástasis ganglionar según nos indicaba la BSGC), mientras que comparando los niveles tras la cirugía y tras el tratamiento ablativo con ^{131}I , las diferencias no fueron significativas.

Por tanto afirmamos que realizando la BSGC podemos extirpar la práctica totalidad de la masa tumoral presente.

En cualquier caso es necesario señalar como todos estos resultados habrá que refrendarlos con los datos obtenidos en el seguimiento a largo plazo (5-10 años).

No cabe duda que comparando los beneficios obtenidos (correcta estadificación, indicación personalizada del tratamiento quirúrgico y ablativo y el mejor control de la tiroglobulina en el seguimiento) respecto a los problemas o posibles complicaciones de la BSGC, consideramos que es una técnica que puede ser aplicada en el CPT y complementar a las pruebas diagnósticas habitualmente empleadas.

Los datos presentados en esta tesis doctoral, fueron expuestos en el Comité Multidisciplinar de Cirugía Endocrina del HUB, consensuando su validación y decidiendo continuar esta línea de investigación (Anexo IV).

CONCLUSIONES

- 1) La biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) es una técnica válida para su utilización en los pacientes afectos de cáncer papilar de tiroides, con una detectabilidad del 96,36% y una tasa de FN del 7,5%.
- 2) La BSGC presenta una elevada sensibilidad y especificidad, con una alta precisión diagnóstica (92,5%).
- 3) La técnica de detección del GC con ^{99m}Tc con nanocoloide presenta una alta detectabilidad pudiendo considerarse válida para su utilización.
- 4) La BSCG describe las vías de drenaje linfático del tumor según su localización, confirmando la descripción clásica de que éste es bilateral y tridimensional.
- 5) La BSGC presenta un mayor rendimiento diagnóstico respecto a la detección de metástasis ganglionares que los estudios convencionales.
- 6) La BSGC indica correctamente cuando está indicada la disección ganglionar cervical, evitando así la disección profiláctica y sólo realizando aquella con finalidad terapéutica.
- 7) La BSGC define qué compartimentos ganglionares deben ser incluidos en la disección cervical, detectando igualmente el fenómeno de salto metastásico o "Skip metástasis".
- 8) La BSGC modifica en un alto porcentaje de pacientes la clasificación TNM y en consecuencia el estadio tumoral, frente a la estadificación preoperatoria por ecografía.
- 9) La BSGC al realizar una estadificación más precisa, permite ajustar la indicación del tratamiento ablativo con radioyodo y la dosificación.
- 10) No se han descrito complicaciones relacionadas con la técnica de detección del ganglio centinela. La morbilidad asociada al procedimiento quirúrgico se verá reducida en aquellos pacientes a los que la BSGC no indique la realización de la disección profiláctica del compartimento central.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Oncología Médica. 2015. www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/tumores-ork/tiroides.
2. Sociedad Americana del Cáncer. Última actualización, abril de 2015. www.cancer.org/espanol/cancer/cancerdetiroides/guiadetallada/cancer-de-tiroides.
4. Rego-Iraeta A, Pérez-Méndez L, Mantinan B, García-Mayor RV. Time trends for thyroid cancer in Northwestern Spain: True rise in the incidence of micro and larger forms of papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2009;19(4):333-40.
5. Li N, Du XL, Reitzel LR, Xu Li, Sturgis EM. Impact of enhanced detection on the increase in thyroid cancer incidence in the United States: Review of incidence trends by socioeconomic status within the surveillance, epidemiology, and end results registry, 1998-2008. *Thyroid* 2013;23(1):103-10.
6. Wartofsky L. Increasing world incidence of thyroid cancer: increasing detection or higher radiation exposure?. *Hormones* 2010;9(2):103-108.
7. Organización Mundial de la Salud. The International Agency for Research on Cancer. 2015. www.globocan.iar.fr.
8. Thomas CG. Cáncer tiroideo. En: Werner e Ingbar. *El Tiroides*. 1º ed. Barcelona, Salvat. 1977:331-61.

9. Fusco A, Grieco M, Santoro M, Berlingieri M, Pilotti S, Pierotti M et al. A new oncogen in human thyroid papillary carcinomas and their lymph-nodal metastases. *Nature* 1987;328:170-72.
10. Grieco M, Santoro M, Berlingieri MT, Melillo MT, Donghi R, Borganzone I et al. PTC is a novel rearranged form of the RET proto-oncogene and is frequently detected in vivo in human thyroid papillary carcinomas. *Cell* 1990;60:557-63.
11. Gómez Sáez JM. Cáncer de tiroides. 1ª ed. Barcelona. Elsevier España 2014:11-20.
12. Zafón C, Obiols G. Vía de señalización dependiente de la protein cinasa de activación mitogénica en el carcinoma papilar de tiroides. De las bases moleculares a la práctica clínica. *Endocrinol Nutr* 2009;56:176-86.
13. Schneider AB. Radiation-induced thyroid tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990;19:495-508.
14. Schneider AB, Shore-Freedman E, Ryo UY, et al. Radiation-induced tumors of the head neck following childhood irradiation. *Medicine* 1985;64:1-15.
15. Ahrén B. Effects of calcitonin, katalcalcin and calcitonin gene-related peptide on basal and TSH-stimulated thyroid hormone secretion in the mouse. *Acta Physiol Scand* 1989;135:133-37.

16. Yang L, Shen W, Sakamoto N. Population-based study evaluating and predicting the probability of death resulting from thyroid cancer and other causes among patients with thyroid cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2013;31:468–74.

17. Oyer S.L, Smith V.A, Lentsch E.J. Reevaluating the prognostic significance of age in differentiated thyroid cancer. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* 2012;147:221–26.

18. Hedinger C, Williams ED, Sobón LH. Histological typing of thyroid tumours. 2nd ed. World Health Organization. New York: Springer-Verlag 1988:9-11.

19. Delellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C, editors. World Health Organization Classification of tumors. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. Lyon:IARC Press;2004.

20. Sitges-Serra A, Sancho JJ. Cirugía endocrina. Guías clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Sección de Cirugía Endocrina. Madrid: Aran Ed.,1999.

21. Sakorafas GH, Giotakis J, Stafyla V. Papillary thyroid microcarcinoma: A surgical perspective. *Cancer Treat Rev* 2005;31:423-38.

22. Kim TY, Kim WB, Song JY, Rhee YS, Gong G, Cho YM, et al. The BRAF V600E mutation is not associated with poor prognostic factors in Korean patients with conventional papillary thyroid microcarcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63:588-93.

23. Utiger RD. The multiplicity of thyroid nodules and carcinomas. *N Engl J Med* 2005;352:2376-78.

24. Shattuck TM, Westra WH, Ladenson PW, Arnold A. Independent clonal origins of distinct tumor foci in multifocal papillary thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 2005;352:2406-12.

25. Wada N, Duh QY, Sugino K, Iwasaki H, Kameyama K, Mimura T, et al. Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas. Frequency, pattern of occurrence and recurrence, and optimal strategy for neck dissection. *Ann Surg* 2003;237:399-407.

26. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. American Thyroid Association Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1167-214.

27. Perros P, Colley S, Boelaert K, Evans C, Evans RM, Gerrard GE, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer, Third edition. *British Thyroid Association Clinical Endocrinology* 2014;81(Suppl 1):1-122.

28. Yeh M W, Bauer A J, Bernet V A, Ferris R L, Loevner L A, et al. American Thyroid Association statement on preoperative imaging for thyroid cancer surgery. *Thyroid* 2015;25,Number 1.

29. Hoang J, Lee W, Johnson D, Farrel S. US features of thyroid malignancy: pearls and pitfalls. *Radiographics* 2007;27:847-65.

30. Yoon DY, Lee JW, Chang SK, Choi CS, Yun EJ, Seo YL, et al. Peripheral calcification in thyroid nodules. *J Ultrasound Med* 2007;26:1349-55.
31. Moon HJ, Kwak JY, Kim MJ, Son EJ, Kim EK. Can vascularity at Power Doppler US help predict thyroid malignancy?. *Radiology* 2010;255:260-9.
32. Min Jung Kim, Eun-Kyung Kim, Sung Il Park, Byung Moon Kim, Jin Young Kwak, Soo Jin Kim, et al. US-guided Fine-Needle Aspiration of Thyroid Nodules: Indications, Techniques, Results. *Radiographics* 2008;28:1869-89.
33. Lew JI, Snyder RA, Sánchez YM, Solorzano CC. Fine Needle Aspiration of the Thyroid: Correlation with final histopathology in a surgical series of 797 patients. *J Am Coll Surg* 2011;213(1):188-94.
34. Paja M, Del Cura JL, Zabala R, Corta I, Lizarraga A, Oleaga A, et al. Ultrasound-guided core-needle biopsy in thyroid nodules. A study of 676 consecutive cases with surgical correlation. *Eur Radiol* 2016;261:1-8. Published on line: 10 May 2015.
35. Randolph G, Duh QY, Heller KS, Livolsi VA, Mandel SJ, Steward D, et al. The prognosis significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as, the presence of extranodal extension ATA Surgical Affairs Committee's Taskforce on Thyroid Cancer nodal Surgery. *Thyroid* 2012;22:1144-52.

36. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery* 1993;114:1050-58.
37. Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1988;104:947-53.
38. Byar DP, Green SB, Dor P, Williams ED, Colon J, van Gilse HA et al. A prognostic index for thyroid carcinoma. A study of the EORTC. Thyroid Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer*. 1979;15(8):1033-41.
39. Edge S.B, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. Thyroid. Editors. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7 Ed. New York, NY: Springer;2010:87-96.
40. Tuttle RM, Tala H, Shah J, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid* 2010;20:1341-49.
41. Pelizzo MR, Dobrinja C, Casal I de E, Zane M, Lora O, Toniato A, et al. El papel de BRAF (V600E) como factor de mal pronóstico para la evolución de los pacientes con carcinoma papilar de tiroides intratiroideo. *Biomed Pharmacother* 2014;68(4):413-17.

42. Kim TH, Park YJ, Lim JA, Ahn HY, Lee EK, Lee YJ, et al. The association of the BRAF (V600E) mutation with prognostic factors and poor clinical outcome in papillary thyroid cancer: a meta-analysis. *Cancer* 2012;118:1764–73.

43. Xing M. Prognostic utility of BRAF mutation in papillary thyroid cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2010;321:86–93.

44. National Comprehensive Cancer Network Thyroid Carcinoma. NCCN. Guidelines 2009. www.nccn.org.

45. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006;154(6):787-803.

46. Corrales Hernández JJ et al. Tratamiento con ¹³¹I en el microcarcinoma papilar: argumentos a favor. *Endocrinol Nutr* 2006;53(6):390-98.

47. Cobin RH, Gharib H, Bergman DA, Clark OH, Cooper DS, Daniels GH, et al. Thyroid Carcinoma Task Force. AACE/AAES medical/surgical guidelines for clinical practice: management of thyroid carcinoma. *Endocrin Pract* 2001;7:202-20.

48. Wada N, Masudo K, Nakayama H, Suganuma N, Matsuzu K, Hirakawa S, Rino Y, Masuda M, Imada T. Clinical outcomes in older or younger patients with papillary thyroid carcinoma: impact of lymphadenopathy and patient age. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:202-07.

49. Nixon IJ, Ganly I, Patel SG, et al. Observation of clinically negative central compartment lymph nodes in papillary thyroid carcinoma. *Surgery* 2013;154:1166–72.

50. Raffaelli M, De Crea C, Sessa L, et al. Prospective evaluation of total thyroidectomy versus ipsilateral versus bilateral central neck dissection in patients with clinically node-negative papillary thyroid carcinoma. *Surgery* 2012;152:957–64.

51. Chow SM, Law SCK, Chan JKC, Au SK, Yau S, Lau WH. Papillary microcarcinoma of the thyroid. Prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality. *Cancer* 2003;98:31-40.

52. Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Uruno T, Takamura Y, Miya A, et al. Papillary microcarcinoma of the thyroid: how should it be treated? *World J Surg* 2004;28:1115-21.

53. Yamashita H, Noguchi S, Murakami N, Toda M, Uchino S, et al. Extracapsular invasion of lymph node metastasis. A good indicator of disease recurrence and poor prognosis in patients with thyroid microcarcinoma. *Cancer* 1999;86:842-49.

54. Mann B, Buhr HJ. Lymph node dissection in patients with differentiated thyroid carcinoma. Who benefits?. *Langenbecks Arch Surg* 1998;383(5):355-58.

55. Harti DM, Leboulleux S, Al Ghuzlan A, Baudin E, Chami L, Schumberger M, Travagli JP. Optimization of staging of the neck with prophylactic central and lateral neck dissection for papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg* 2012;255(4):777-83.

56. Carling T, Carty SE, Ciarleglio MM, Cooper DS, Doherty GM, Kim LT, et al. American Thyroid Association design and feasibility of a prospective randomized controlled trial of prophylactic central lymph node dissection for papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2012;22(3):237-44.

57. Stack BC Jr, Ferris RL, Goldenberg D, et al. American thyroid association consensus review and statement regarding the anatomy, terminology, and rationale for lateral neck dissection in differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2012;22:501-08.

58. Ducoudray R, Tresallet C, Godiris-Petit G, et al. Prophylactic lymph node dissection in papillary thyroid carcinoma: is there a place for lateral neck dissection? *World Journal of Surgery* 2013;37:1584-91.

59. Barczynski M, Konturek A, Stopa M, et al. Nodal recurrence in the lateral neck after total thyroidectomy with prophylactic central neck dissection for papillary thyroid cancer. *Langenbeck's Archives of Surgery* 2014;399:237-44.

60. Hartl DM, Leboulleux S, Al Ghuzlan A, et al. Optimization of staging of the neck with prophylactic central and lateral neck dissection for papillary thyroid carcinoma. *Annals of Surgery* 2012;255:777-83.

61. Ito Y, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, et al. Papillary microcarcinomas of the thyroid with preoperatively detectable lymph node metastasis show significantly higher aggressive characteristics on immunohistochemical examination. *Oncology* 2005;68:87-96.

62. Qubain SW, Nakano S, Baba M, et al. Distribution of lymph node micrometastases in pN0 well-differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 2002; 131:249–56.
63. Cranshaw I M, Carnaille B. Micrometastases in thyroid cancer. An important finding?. *Surgical Oncology* 2008;17:253-58.
64. Pereira Rodríguez JA, Sitges-Serra A. Bases anatómicas del vaciamiento ganglionar cervical central. *Cir Esp* 2002;71(3):163-68.
65. De Souza FM. Thyroidectomy. In: English G (ed), *Otolaryngology*. Philadelphia, Lippincott JB 1992:1-18.
66. Rosato L, Avenia N, Bergante P, De Palma M, Gulino G, Nasi P et al. Complications of thyroid surgery: Analysis of a multicentric study on 14.934 patients operated on in Italy over 5 years. *World J Surg* 2004;28:271-76.
67. Çakır B, Ercan I, Bülent S, Turgut S. Reliable surgical landmarks for the identification of the recurrent laryngeal nerve. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;135:299-302.
68. Rosato L, Carlevato MT, De Toma G, Avenia N. Recurrent laryngeal nerve damage and phonetic modifications after total thyroidectomy: Surgical malpractice only or predictable sequence? *World J Surg* 2005;29:780-84.
69. Sturniolo G, D'Alia C, Tonante A, Gagliano E, Taranto F, Lo Schiavo M. The recurrent laryngeal nerve related to thyroid surgery *Am J Surg* 1999;177:485–88.

70. Beldi G, Kinsbergen T, Schlumpf R. Evaluation of intraoperative recurrent nerve monitoring in thyroid surgery. *World J Surg* 2004;28:589-91.

71. Pattou F, Combemale F, Fabre S, Carnaille B, Decoux M, Wemeau JL et al. Hypocalcemia following thyroid surgery: Incidence and prediction of outcome. *World J Surg* 1998;22:718-24.

72. Gac P, Cabané P, Amat J, Huidobro F, Rossi R, Rodríguez F et al. Incidencia de hipocalcemia post-tiroidectomía total. *Rev Méd Chile* 2007;135:26-30.

73. Harding J, Sebag F, Sierra M, Palazzo F, Henry JF. Thyroid surgery: postoperative hematoma-prevention and treatment. *Langenbecks Arch Surg* 2006;391:169-73.

74. Friedman M, LoSavio P, Ibrahim H. Superior laryngeal nerve identification and preservation in thyroidectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:296-303.

75. Gómez Palacios A, Gutiérrez MT, Gómez J, Taibo MA, Gómez Zabala J, Barrios B. Evolución y resultados en el manejo quirúrgico del bocio multinodular. *Cir Esp* 2006;80:83-89.

76. Gómez Sáez JM. Toma de posición en relación con el protocolo de tratamiento actual del nódulo y cáncer diferenciado de tiroides. *Endocrinol Nutr* 2010;57(8):370-75.

77. Durante C, Montesano T, Attard M, Torlontano M, Monzani F, Costante G, et al. Long-term surveillance of papillary thyroid cancer patients who do not undergo postoperative radioiodine remnant ablation: is there a role for serum thyroglobulin measurement? *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(8):2748-53.

78. Scott A, Rivkees, E L, Mazzaferri, FA, Verburg, C R, Markus L, Christopher K, et al. The Treatment of Differentiated Thyroid Cancer in Children: Emphasis on Surgical Approach and Radioactive Iodine Therapy. *Endocrine Reviews* 2011;32:798-826.

79. Robeson W, Ellwood J, Margulies P, Margouleff D. Outcome and toxicity associated with maximum safe dose radiiodine treatment of metastatic thyroid cancer. *Clin Nuclear Med* 2002;27:556-66.

80. Sawka A, Lakra D, Leas J, et al. A systematic review examining the effects of therapeutic radioactive iodine on ovarian function and future pregnancy in female thyroid cancer survivors. *Clin Endocrinol* 2008;69:479-90.

81. Biondi B, Filetti S, Schlumberger M. Thyroid-hormone therapy and thyroid cancer: a reassessment. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2005;1(1):32-40.

82. Jeanny Kwon, Hong-Gyun Wu, Yeo-Kyu Youn, Kyu Eun Lee, Kwang Hyun Kim, Do Joon Park. Role of adjuvant postoperative external beam radiotherapy for well differentiated thyroid cancer. *Radiat Oncol J* 2013;31(3):162-70.

83. Chow SM, Law SC, Mendenhall WM, et al. Papillary thyroid carcinoma: prognostic factors and the role of radioiodine and external radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2002;52:784–95.

84. Kim TH, Yang DS, Jung KY, et al. Value of external irradiation for locally advanced papillary thyroid cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2003;55:1006–12.

85. Ford D, Giridharan S, McConkey C, et al. External beam radiotherapy in the management of differentiated thyroid cancer. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists)* 2003;15:337–41.

86. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015;372:621-30.

87. Mazzaferri EL, Massoll N. Long term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994;97:418-28.

88. Navarro E. Tiroglobulina en el seguimiento del cáncer diferenciado de tiroides. *Endocrinol Nutr* 2005;52(2):82-7.

89. Tufano R P, Clayman G, Heller K S, Inabnet W B, et al. Management of Recurrent/Persistent Nodal Disease in Patients with Differentiated Thyroid Cancer: A Critical Review of the Risks and Benefits of Surgical Intervention Versus Active Surveillance. *Thyroid* 2015;25(1):15-27.

90. Morris LF, Waxman AD, Braunstein GD. Interlaboratory Comparison of Thyroglobulin Measurements for Patients with Recurrent or Metastatic Differentiated Thyroid Cancer. *Clinical Chemistry* August 2002;48(8):1371-72.

91. Schlumberger MJ, Baudin E. Serum thyroglobulin determination in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 1998;138:249-52.

92. Borel AL, Boizel R, Faure P, et al. Significance of low levels of thyroglobulin in fine needle aspirates from cervical lymph nodes of patients with a history of differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 2008;158:691-98.

93. Domínguez-escibano JR, Pomares FJ, López-Penabad L. Papel de la tomografía por emisión de positrones en el cáncer diferenciado de tiroides. *Endocrinol Nutr* 2005;52(5):243-50.

94. Pitoia F, Califano I, Vázquez A, Faure E, Gauna A, Orlandi A, et al. Consenso intersocietario sobre tratamiento y seguimiento de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. *RAEM* 2014;51(2): 85-118.

95. Asociación Española de cáncer de tiroides. 2015.
www.aecat.net/el-cancer-de-tiroides/seguimiento/protocolos-por-niveles-de-riesgo.

96. López-Tinoco C, Gavilán Villarejo I, Coserria Sánchez C, García Curiel A. Protocolo diagnóstico, terapéutico y de seguimiento del cáncer diferenciado de tiroides. *Medicine* 2012;11(14):854-58.

97. Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Pentheroudakis G. Thyroid cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2012;23:110-19.
98. Khan N, Oriuchi N, Higuchi T, Zhang H, Endo K. PET in the follow-up of differentiated thyroid cancer. *Br J Radiol* 2003;76:690-95.
99. Plotkin M, Hautzel H, Krause BJ, Schmidt D, Larisch R, Mottaghy FM, et al. Implication of 2-18fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in the follow-up of Hurthle cell thyroid cancer. *Thyroid* 2002;12:155-61.
100. Fernández JC. El sistema linfático. Historia, iconografía e implicaciones fisioterapéuticas. 2006 Ed. Médica panamericana.
101. Shayan R, Achen MG, Stacker SA. Lymphatic vessels in cancer metastasis: Bridging the gaps. *Carcinogenesis* 2006;27:1729-38.
102. Triolo Va. Nineteenth century foundations of cancer research advances in tumor pathology, nomenclature, and theories of oncogenesis. *Cancer Res* 1965;25:75-106.
103. Halsted WS. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. *Ann Surg* 1894;20:497-555.
104. Kaipainen A, Korhonen J, Mustonen T, van Hinsbergh VW, Fang GH, Dumont D, et al. Expression of the fms-like tyrosine kinase 4 gene becomes restricted to lymphatic endothelium during development. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:3566-70.

105. Pepper MS, Skobe M. Lymphatic endothelium: morphological, molecular and functional properties. *J Cell Biol* 2003;163:209-13.

106. Stacker SA, Achen MG, Jussila L, Baldwin ME, Alitalo K. Lymphangiogenesis and cancer metastasis. *Nat Rev Cancer* 2002;2:573-83.

107. Dua RS, Gui GP, Isacke CM. Endothelial adhesion molecules in breast cancer invasion into the vascular and lymphatic systems. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:824-32.

108. Witte MH, Jones K, Wilting J, Dictor M, Selg M, McHale N, et al. Structure function relationships in the lymphatic system and implications for cancer biology. *Cancer Metastasis Rev* 2006;25:159-84.

109. Utrera Barillas MD, Castro Manrreza ME, Gutiérrez Rodríguez M, Benítez Bribiesca L. Linfangiogénesis en el cáncer y su papel en la diseminación metastásica. *Gac Méd Méx* 2009;145(1):51-60.

110. Chevrel JP, Hidden G, Lassau JP, Alesandre JH, Hureau J. Le drainage veineux et lymphatique du corps thyroïde. *J Chir* 1965;90:445-64.

111. Crile G, et al. Excision of cancer of the head and neck. With special reference to the plan of dissection based on one hundred and thirty-two operations. *JAMA* 1987;258(22):3286-93.

112. Pablo Ortega R. Actualización en metástasis ganglionar de carcinoma escamoso de cabeza y cuello: Disección ganglionar, ganglio centinela y técnicas de biología molecular. Rev Otorrinolaringol. Cir Cabeza Cuello 2008; 68: 67-72.

113. Shah J, Andersen P. The impact of patterns of nodal metastasis on modifications of neck dissection. Ann Surg Oncol 1994;1:521-32.

114. García Ruiz J, Anatomía de los ganglios linfáticos del cuello. www.otorrinoweb.com/es/2927.html.

115. Musholt T.J. Classification of locoregional lymph nodes in medullary and papillary thyroid cancer. Langenbecks Arch Surg 2014;399:217-23.

116. Dralle H, Damm I, Scheumann GF, et al (1994) Compartment oriented microdissection of regional lymph nodes in medullary thyroid carcinoma. Surg Today 1994;24:112-21.

117. Dralle H, Musholt TJ, Schabram J, et al. German association of endocrine surgeons practice guideline for the surgical management of malignant thyroid tumors. Langenbecks Arch Surg 2013;398:347-75.

118. Carty SE, Cooper DS, Doherty GM, et al. Consensus statement on the terminology and classification of central neck dissection for thyroid cancer. Thyroid 2009;19:1153-58.

119. Robbins KT, Medina JE, Wolfe GT, et al. Standardizing neck dissection terminology. Official report of the academy's committee for head and neck surgery and oncology. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1991;117:601-5.

120. Robbins KT, Clayman G, Levine PA, et al. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:751–58

121. Robbins KT, Shaha AR, Medina JE, et al. Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;134:536–38.

122. Wittekind C, Greene FL, Henson DE, et al (eds). *TNM Supplement: A Commentary on Uniform Use*. 3rd Ed. New York, NY; Wiley-Liss; 2003.

123. Piñero A, Giménez J, Merck B, Vázquez C y Grupo de Expertos. Reunión de Consenso sobre la Biopsia de Ganglio Centinela en el Cáncer de Mama. *Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. Cir Esp* 2007; 82(3):146-49.

124. Valdés Olmos RA, Koops W, Loftus BM, Liem IH, Gregor RT, Hoefnagel CA, Hilgers F, Balm AJM. Correlative ^{201}Tl SPECT, MRI and ex vivo ^{201}Tl uptake in detecting and characterizing cervical lymphadenopathy in head and neck squamous cell carcinoma. *Journal of nuclear medicine* 1999;40(9):1414-9.

125. Braithwaite LR. The flor of lymph from the ileocaecal angle and its possible bearing on the cause of duodenal and gastric ulcer. *Br J Surg* 1923;11:7-26.

126. Virchow R. *lectura IX: pyaemia and leucocytosipathologicals. Celular pathology as based uno physiology and history*. New Cork: Dover publications, Inc 1971:211-29.

127. Alex JC, Krag DN, Harlow SP, Meijer S, Loggie BW, Kuhn J, et al. Localization of regional lymph nodes in melanomas of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124:135-40.
128. Sherman A, Ter-Pogossian M. Lymph node concentration of radioactive colloidal gold following interstitial injection. *Cancer* 1953;6:1238-40.
129. Gould EA, Winship T, Philbin PH, Hyland Kerr H. Observations on a "sentinel node" in cancer of the parotid. *Cancer* 1960;13:77-8.
130. Chiappa S, Uslenghi C, Bonadonna G, Marano P, Ravasi G. Combined testicular and foot lymphangiography in testicular carcinomas. *Surg Gynecol Obstet* 1966;123(1):10-14.
131. Kett K, Varga G, Lukács L: Direct lymphography of the breast *Lymphology* 1970;1:3-12.
132. Haagensen CD: Lymphatics of the breast. In *The Lymphatics in Cancer*. Edited by Haagensen CD, Feind KR, Herter FP, Slanetz CA, Weinberg JA. Philadelphia: WB Saunders Company 1972:300-87.
133. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39:456-66.
134. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for the early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392-99.

135. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Onc* 1993;2:335-40.

136. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220:391-401.

137. Miner TJ, Shriver CD, Jaques DP, Maniscalco ME, Krag DN. Ultrasonographically guided injection improves localization of the radiolabeled sentinel lymph node in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998;5(4):315-21.

138. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrida S, Bedoni M et al. Sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph nodes. *Lancet* 1997;349:1864-67.

139. Kelemen PR, Van Herle AJ, Giuliano AE. Sentinel lymphadenectomy in thyroid malignant neoplasms. *Arch Surg* 1998;133:288-92.

140. Pelizzo MR, Merante Boschini I, Toniato A, Bernante P, Piotta A, Rinaldo A, Ferlito A. The sentinel node procedure with Patent Blue V dye in the surgical treatment of papillary thyroid carcinoma. *Acta Otolaryngol* 2001;121:421-24.

141. Hiroshi T, Kazuyoshi S, Yoshifumi I, Gengo T, Kaori K. Detection of sentinel lymph nodes in patients with papillary thyroid cancer. *Asian Journal of Surg* 2003;26:145-48.

142. Cacoforo P, Feggi L, Trasforini G, Lanzara S, Sortini D, Zulian V, et al. Use of preoperative lymphoscintigraphy and intraoperative gamma-probe detection for identification of the sentinel node in patients with papillary thyroid carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:1075-80.

143. Larrad Jiménez A, de Quadros Borrajo P, Martín Dulce A. Valoración del ganglio centinela en el cáncer papilar de tiroides T1-T2. Estudio preliminar. *Cir Esp* 2012;90:440-5.

144. Pelizzo MR, Toniato A, Sorgano N, Losi A, Torresan F, Merante Boschin I. 99Tc nanocolloid sentinel node procedure in papillary thyroid carcinoma: our mono-institutional experience on a large series of patients. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2009;29:321-5.

145. Huang O, Wu W, Wang O, You J, Li Q, Huang D, et al. Sentinel node biopsy is unsuitable for routine practice in younger female patients with papillary thyroid carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:1075-80.

146. Balasubramanian SP, Harrison BJ. Systematic review and meta-analysis of sentinel node biopsy in thyroid cancer. *British Journal of Surgery* 2011;98:334-44.

147. Morales PE, Coromoto Navarro B, Monsalve LE. *Revista de la Facultad de Medicina* 2007;1(30):100-102.

148. Gipponi M. Clinical application of sentinel lymph-node biopsy for the staging and the treatment of solid neoplasm. *Minerva Chir* 2005;60(5):217-33.

149. Kitagawa Y, Fuji H, Mukai M, Kubo A, Kitajima M. Current status and future prospects of sentinel node navigational surgery for gastrointestinal cancer. *Ann Surg Oncol* 2004;11:242S-4S.

150. Redston M, Compton C, Midema B, Niedzwiecki D, Dowell J, Jewell S et al. Analysis of micrometastatic disease in sentinel lymph nodes from resectable colon cancer: Results of cancer and leukemia Group B trial 80001. *J Clin Oncol* 2006;24(6):878-83.

151. De Wilt JH, Thompson JF, Uren RF, Ka VS, Scolyer RA, McCarthy WH, et al. Correlation between preoperative lymphoscintigraphy and metastatic nodal disease sites in 362 patients with cutaneous melanomas of the head and neck. *Ann Surg* 2004;239-544.

152. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Path FR, Luini A, Zurrada S et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Eng J Med* 2003;349(6):546-53.

153. Martínez Palones JM, Pérez Benavente MA, Gil Moreno A, Díaz Freijo B, Roca I, García Jiménez A et al. Comparison of recurrence after vulvectomy and lymphadenectomy with and without sentinel node biopsy in early stage vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2006;103:865-70.

154. Albo D, Wayne JD, Hunt KK, Rahlfs TF, Singletary SE, Ames FC et al. Anaphylactic reactions to isosulfan blue dye during sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Am J Surg* 2001;182:393-98.

155. Montgomery LL et al. Isosulfan blue dye reactions during sentinel lymph node mapping for breast cancer. *Anesth Analg* 2002;95:385-8.

156. Paganelli G, De Cicco C, Cremonesi M, Prisco G, Veronesi U. Optimized sentinel node scintigraphy in breast cancer. *Q J Nucl Med* 1998;42(1):49-53.
157. Vázquez A, Piera C. Coloides en linfogammagrafía: aplicación al ganglio centinela. *Rev Esp Med Nucl* 1999;18:457-64.
158. Hernández G, Contreras A, Betancourt L, Acosta V, Pérez Brett R, Gómez A, et al. Reunión consenso ganglio centinela en el carcinoma de mama. *Rev Venez Oncol* 2010;22(2):133-41.
159. Benítez Segura A, Bajén Lázaro MT, Rodríguez-Gasén A, Guirao S, Ferran N, Ricart Y, Mora J, Prieto L, et al. Linfogammagrafía y biopsia del ganglio centinela en el carcinoma no palpable de mama. *Rev Esp Med Nucl* 2006;25(4):250-7.
160. Taylor A Jr, Murray D, Herda S, Vansant J, Alazraki N. Dynamic lymphoscintigraphy to identify the sentinel and satellite nodes. *Clin Nucl Med* 1996;21:755-8.
161. González O, Zafón C, Roca I. Biopsia selectiva del ganglio centinela en el carcinoma papilar de tiroides. *Endocrinol Nutr* 2013;60(3):111-14.
162. Louis W. A method for the rapid preparation of fresh tissues for the microscope. *JAMA* 1905;45:1737.
163. Peters SR, editors. A practical guide to frozen section technique. London: Springer;2010.

164. Fuchs E. The cytoskeleton and disease: genetic disorders of intermediate filaments. *Ann Rev Genet* 1996;30:197-231.

165. Moll R, Franke WW, Schiller DL, Geiger B, Krepler R. The catalog of human cytokeratins: pattern of expression in normal epithelia, tumor and culture cells. *Cell* 1982;31:11-24.

166. Miettinen M. Keratin immunohistochemistry: update on applications and pitfalls. *Pathol Annu* 1993;8:113-43.

167. Ramaekers FC, Huysmans A, Moesker O y col. Monoclonal antibody to keratin filaments, specific for glandular epithelia and their tumors. *Lab Invest* 1983;49:353-61.

168. Bartex J, Vojtesek B, Staskova Z, Bartkova J, Kerekes Z, Rejthar A. A series of 14 new monoclonal antibodies to keratins: characterization and value in diagnostic histopathology. *J Pathol* 1991;164:215-24.

169. Chu PG, Weiss LM. Keratin expression in human tissues and neoplasms. *Histopathology* 2002;40:403-39.

170. Jozaghi Y, Richardson K, Anand S, Mlynarek A, Hier MP, Forest V et al. Frozen section analysis and sentinel lymph node biopsy in well differentiated thyroid cancer. *Journal of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2013;42:48.

171. Guillén-Paredes M.P, Luis Carrasco-González L, Chávez-Benito A, Aguayo-Albasini J.L. Aplicación de la técnica OSNA en el análisis intraoperatorio del ganglio centinela en el cáncer de mama OSNA. *Cir Esp* 2011;89(4):261-63.

172. Choi YL, Ahn SK, Bae YK, Park IA, Min JW, Lee KW, et al. One-step nucleic acid amplification (OSNA): intraoperative rapid molecular diagnostic method for the detection of sentinel lymph node metastases in breast cancer patients in Korean cohort. *J Breast Cancer* 2010;13:366-74.

173. Bernet L, Cano R, Martínez M, Dueñas B, Matias-Guiu X, Morell L, et al. Diagnosis of the sentinel lymph node in breast cancer: a reproducible molecular method: a multicentric Spanish study. *Histopathology* 2011;58:863-9.

174. García Estepa R, Martínez Férez I.M, Adam Blanco D, Márquez Peláez S, Rodríguez López R. Eficacia y coste-efectividad de las técnicas moleculares en la valoración intra-operatoria del ganglio centinela. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2013.

175. Sysmex. Ensayo OSNA del ganglio linfático. 2015. <http://www.sysmex-lifescience.com>.

176. Acea B. Aspectos técnicos, éticos y jurídicos en la validación de la biopsia selectiva del ganglio centinela en enfermas con cáncer de mama. *Cir Esp* 2002;72(2):103-7.

177. Dabrowiak, James C. (2009). *Metals in Medicine* (1 ed.): Wiley.

178. Sanders LE, Cady B: Differentiated thyroid cancer: reexamination of risk groups and outcome of treatment. *Arch Surg* 1998;133(4):419-25.

179. Jin Yong Sung, Dong Gyu Na, Kyu Sun Kim, Hyunju Yoo, Hunkyung Lee Ji-hoon Kim, Jung Hwan Baek. Diagnostic accuracy of fine-needle aspiration versus core-needle biopsy for the diagnosis of thyroid malignancy in a clinical cohort. *Eur Radiol* 2012;22:1564-72.

180. Hwang HS, Orloff LA. Efficacy of preoperative neck ultrasound in the detection of cervical lymph node metastasis from thyroid cancer. *Laryngoscope*. 2011;121(3):487-91.

181. Hughes CJ, Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Impact of lymph node metastasis in differentiated carcinoma of the thyroid: a matched-pair analysis. *Head Neck* 1996;18(2):127-32.

182. Lundgren CI, Hall P, Dickman PW, Zedenius J. Clinically significant prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma: a population-based, nested case-control study. *Cancer*. 2006;106(3):524-31.

183. Anand SM, Gologan O, Rochon L, Tamilia M, How J, Hier MP, et al. The role of sentinel lymph node biopsy in differentiated thyroid cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;135:1199-204.

184. Lee SK, Choi JH, Lim HL, Kim WW, Choe JH, et al. Sentinel node biopsy in papillary thyroid cancer: comparison study of blue dye method and combined radioisotope and blue dye method in papillary thyroid cancer. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:974-9.

185. Cunningham DK, Yao KA, Turner RR, Singer FR, VanHerle AR, Guliano AE. Sentinel Lymph node biopsy for papillary thyroid cancer: 12 years of experience at a single institution. *Ann Surg Oncol* 2010;19:2970-75.

186. Randolph G, Duh QY, Heller KS, Livolsi VA, Mandel SJ, Steward D, et al. The prognosis significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as, the presence of extranodal extension ATA Surgical Affairs Committee's Taskforce on Thyroid Cancer nodal Surgery. *Thyroid* 2012;22:1144-52.

187. Balasubramanian SP, Brignall J, Lin HY, Stephenson TJ, Wadsley J, Harrison BJ, et al. Sentinel node biopsy in papillary thyroid cancer. What is the potential?. *Langenbecks Arch Surg* 2014;399(2):245-51.

ANEXOS

ANEXO I

 Osakidetza	 <small>BASURTUKO HOSPITALA HOSPITAL DE BASURTO</small>
DE: DR. ANTONIO ESCOBAR MARTINEZ SECRETARIO DEL CEIC	
A: Dra. AMAIA EXPOSITO RODRIGUEZ SERVICIO DE CIRUGIA GENERAL Y APARATO DIGESTIVO	
Bilbao, 22 de marzo de 2012	
Estimada Dra. Expósito:	
Le comunicamos que en la reunión del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) celebrada el día 21 de marzo de 2012, fue <u>aprobado</u> :	
Validez diagnóstica del ganglio centinela en la metástasis ganglionar por carcinoma papilar de tiroides. Aplicación en la práctica clínica.	
Dra. AMAIA EXPOSITO	SERVICIO DE CIRUGIA GENERAL Y AP DIGESTIVO
<hr/> INFORME FAVORABLE <hr/>	
Atentamente	 <small> BILBO BASURTUKO HOSPITALA HOSPITAL DE BASURTO ETIKA-BATZORDEA COMITÉ ETICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA </small>
Fdo.: Dr. Antonio Escobar Martínez SECRETARIO CEIC HOSPITAL DE BASURTO	

ANEXO II

TÍTULO DEL ESTUDIO: Ganglio centinela en la metástasis ganglionar por carcinoma papilar de tiroides: Validez diagnóstica y aplicación en la práctica clínica.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: AMAYA EXPÓSITO RODRÍGUEZ

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación que se está llevando a cabo en este hospital y al que se le invita a participar. El estudio ha sido ya revisado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de este hospital.

Los Servicios de Cirugía General, Radiología, Medicina Nuclear y Anatomía Patológica del Hospital Universitario Basurto van a colaborar con la Dra. Amaya Expósito del Servicio de Cirugía General del Hospital de Basurto en la realización de dicho proyecto de investigación. El objetivo de este estudio es validar la prueba diagnóstica del ganglio centinela en el cáncer papilar de tiroides a fin de reconocer y poder biopsiar intraoperatoriamente las primeras estaciones ganglionares que pudieran estar afectas de metástasis tumoral y poder definir la necesidad o no de realizar linfadenectomías cervicales lo que conllevaría una menor morbilidad para el paciente y un estadiaje más preciso de su carcinoma papilar. Igualmente esta prueba serviría para detectar, en el acto quirúrgico, otros ganglios que no se hayan podido detectar preoperatoriamente pudiendo ser también analizados con biopsia intraoperatoria. Comprobando la validez de esta prueba se podrá definir la necesidad o no de realizar linfadenectomías centrales y/o laterales, en función o no del hallazgo de ganglios centinela afectos de metástasis tumoral. Para ello se ha seleccionado un grupo de pacientes, entre los que se encuentra usted, para solicitarles su colaboración en este estudio.

Con este fin, se recogerán los datos a través de hojas de recogida específicas para este estudio mediante revisión de su historia clínica y será preciso realizar 24 horas antes de la cirugía las siguientes pruebas:

- 1.- Inyección bajo anestesia local de un radiotrazador.
- 2.- Realización de una linfogammagrafía.
- 3.- Realización de un SPECT-TC sólo en casos necesarios.

Los riesgos potencialmente asociados a estas pruebas son:

- 1.- Dolor, edema o sangrado de los puntos de punción.
- 2.- Reacción alérgica al radiotrazador.

Su participación en el presente estudio es totalmente voluntaria y no modificará la forma habitual en que usted será atendido por sus médicos y/o enfermeras.

Toda la información será tratada de manera absolutamente confidencial. El tratamiento, la comunicación y la cesión de datos de carácter personal de todas las personas participantes se ajusta a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Una vez realizadas las pruebas, la información aportada y los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio y los colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo requerimiento legal. Además esos datos en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, dirección, nº de la seguridad social, etc.

Si tuviera alguna duda puede consultar con su médico del Hospital o llamar al teléfono 944006037 (Dra. Amaya Expósito) del HOSPITAL DE BASURTO.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo,.....

(nombre y apellidos del paciente)

- He leído la hoja de información que se me ha entregado
- He podido hacer preguntas sobre el estudio
- He recibido suficiente información sobre el estudio
- He hablado con: (nombre del investigador):.....
- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Comprendo que puedo revocar mi consentimiento:

En cualquier momento

Sin tener que dar explicaciones.

Sin que esto repercuta en mi asistencia sanitaria.

Y presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del paciente: Fecha: ___ ___ / ___ ___ / ___ ___ ___ ___	Firma del investigador: Fecha: ___ ___ / ___ ___ / ___ ___ ___ ___
--	--

ANEXO III



BILBO-BASURTU ERAKUNDE SANITARIO INTEGRATUA
ORGANIZACIÓN SANITARIA INTEGRADA BILBAO-BASURTO

ACTA DE REVISIÓN DE CASOS

PROYECTO:

GRUPO: COMITÉ MULTIDISCIPLINARIO CIRUGÍA ENDOCRINA.

LUGAR: Sala de Reuniones de Jado Sótano

FECHA 7-7-15

HORA: 8:30

ASISTENTES:

- Eider Etexebarria
- M. Teresa Gutiérrez (Servicio de Cirugía General)
- Amaia Expósito
- Angel Gómez Palacios

- Miguel Paja (Servicio de Endocrinología)
- Estíbaliz Ugarte
- Amelia Oleaga
- Laura Calles
- Cristina Moreno
- Natalia Iglesias
- Javier Espiga
- Alba Zabalegui

- Rosa Zabala (Servicio Radiodiagnóstico)
- Aitziber Ugalde (Servicio Anatomía Patológica)

Se inicia la Reunión con la presentación por parte de la Dra Expósito de Cirugía Endocrina de los resultados preliminares del estudio de investigación que dirige desde febrero de 2012 sobre la **técnica de detección del ganglio centinela en el cáncer papilar de tiroides**.

Se considera que la técnica puede ser validada y que el estudio debería continuar para aumentar el tamaño de la muestra y mejorar la fiabilidad de los resultados.

Se agradece a todos los participantes su colaboración en el estudio (Endocrinología, Cirugía Endocrina, Anatomía Patológica, Medicina Nuclear, Radiología), ya que sería inviable sin la coordinación multidisciplinar.

Fdo. Dra. Amelia Oleaga Alday
Presidenta del Comité

Fdo. Dra. Mª Teresa Gutiérrez Rodríguez
Secretaría del Comité